

Mikrostents zur Glaukomtherapie – Entwicklungsbeiträge zur Biomechanik biofunktionalisierter Drainageimplantate

Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

der Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik

der Universität Rostock

vorgelegt von

Dipl.-Ing. Stefan Siewert, geb. am 07. September 1982 in Rostock

aus Rostock

Rostock, 01. April 2015

Dekan:	Prof. Dr.-Ing. habil. Dr. h.c. Egon Hassel
1. Gutachter:	Prof. Dr.-Ing. habil. Klaus-Peter Schmitz Universität Rostock, Universitätsmedizin Rostock, Institut für Biomedizinische Technik
2. Gutachter:	Prof. Dr. med. Karl-Heinz Emmerich Klinikum Darmstadt, Klinik für Augenheilkunde
Datum der Einreichung:	01. April 2015
Datum der Verteidigung:	14. Juli 2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Grundlagen.....	4
2.1	Anatomie des Auges, das Glaukom sowie Druckverhältnisse im Auge und biomechanische Eigenschaften okulärer Gewebe	4
2.1.1	Anatomie des Auges.....	4
2.1.2	Das Glaukom und die Pathophysiologie der Kammerwasserzirkulation	6
2.1.3	Druckverhältnisse im Auge	10
2.1.4	Biomechanische Eigenschaften okulärer Gewebe	11
2.2	Übersicht etablierter Therapien des Glaukoms.....	12
2.2.1	Medikamentöse Glaukomtherapie	12
2.2.2	Lasertherapie und konservative chirurgische Glaukomtherapie	12
2.2.3	Implantate in der Glaukomtherapie	14
2.3	Glaukom-Drainage-Implantate – Stand der Technik.....	17
2.3.1	Implantate der ersten Generation – Schlauch-Platte-Design.....	18
2.3.2	Implantate der zweiten Generation – mikroinvasive Glaukomchirurgie	22
2.3.3	Innovative Implantat-Konzepte – Local-Drug-Delivery, Biodegradation und Ventilmechanismen zur Steuerung des Strömungswiderstandes.....	26
2.4	Entwicklungsanforderungen an das ideale Glaukom-Drainage-Implantat.....	31
3	Werkstoffe und Technologien als Grundlage für die Fertigung von Glaukomstents	32
3.1	Werkstoffe für die Fertigung von Glaukomstents	32
3.1.1	Nickel-Titan als Konstruktionswerkstoff für Glaukomstents	32
3.1.2	Biostabile Polymere als Konstruktionswerkstoff für Glaukomstents	33
3.1.3	Biodegradierbare Polymere als Konstruktionswerkstoff für Glaukomstents.....	34
3.2	Untersuchungen zu den mechanischen, thermischen und mikromorphologischen Eigenschaften der verwendeten Werkstoffe	35
3.2.1	Ermittlung mechanischer Werkstoffkennwerte in uniaxialen Zugversuchen.....	36
3.2.2	Untersuchung thermischer und mikromorphologischer Eigenschaften der verwendeten Polymermaterialien mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie.....	40
3.2.3	Molekulargewichtsmessung von Polymermaterialien zur Untersuchung des Einflusses der Sterilisation und Degradation	43
3.2.4	Messung der Oberflächenenergie als einen Einflussfaktor auf die Implantat-Gewebe-Interaktion.....	44
3.2.5	Messung der Oberflächenrauigkeit als einen Einflussfaktor auf die Implantat-Gewebe-Interaktion.....	45
3.2.6	Morphologische Untersuchungen mittels Rasterelektronenmikroskopie	45
3.3	Fertigungstechnologien für Glaukomstents	45
3.3.1	Tauchverfahren zur Fertigung röhrenförmiger Glaukomstent-Grundkörper	45
3.3.2	Laserschneiden zur Fertigung mikromechanischer Ventile	49

3.3.3	Sprühbeschichtung von Glaukomstents mit Polymer-Pharmakon-Gemischen	50
3.3.4	Fertigung funktionaler Elemente von Glaukomstents mittels Electrospinning	51
4	Numerische und experimentelle Methoden der Struktur- und Strömungsmechanik zur Entwicklung und Prüfung von Glaukomstents	53
4.1	Die Finite-Elemente-Analyse und die numerische Strömungsmechanik als Werkzeuge zur Glaukomstent-Designentwicklung	53
4.1.1	Ausgewählte Anwendungsbeispiele numerischer Methoden der Struktur- und Strömungsmechanik zur Entwicklung von Glaukom-Drainage-Implantaten	54
4.1.2	Entwicklung von Ventilen für Mikrostensts zur Glaukomtherapie mittels numerischer Methoden der Struktur- und Strömungsmechanik – verwendete Software und grundlegende Konvergenzstudien	56
4.2	Experimentelle Methoden zur Prüfung von Glaukomstents	58
4.2.1	Entwicklung des Glaukomstent-Drainage-Prüfstandes zur quantitativen mikrofluidische Charakterisierung von Glaukomstents <i>in vitro</i>	58
4.2.2	Adaptation der Micro Particle Image Velocimetry zur qualitativen mikrofluidischen Charakterisierung von Glaukomstents <i>in vitro</i>	61
4.2.3	Strukturmechanische Untersuchungen – Last-Verformungs-Verhalten des Glaukomstent-Grundkörpers und des mikromechanischen Ventils	62
5	Entwicklung einer Biofunktionalisierung für Glaukomstents – Pharmaka und experimentelle Methoden	64
5.1	Pharmaka und Pharmakafreisetzungssysteme	64
5.2	Untersuchung der Pharmakafreisetzung <i>in vitro</i>	65
6	Morphologische und strömungsmechanische Charakterisierung ausgewählter kommerzieller Glaukom-Drainage-Implantate	66
7	Entwicklung von Prototypen und Parameterstudien am Beispiel unterschiedlicher Glaukomstent-Baureihen	71
7.1	Biostabiler NiTi-Glaukomstent – Minimierung der Implantat-Steifigkeit und Designstudien für ein mikromechanisches Ventil	71
7.1.1	Minimierung der Biegesteifigkeit von NiTi-Glaukomstents	71
7.1.2	Dimensionierung eines mikromechanischen Ventils für NiTi-Glaukomstents	73
7.2	Biostabiler Polymer-Glaukomstent – Entwicklung eines mikromechanischen Ventils und einer Biofunktionalisierung	78
7.2.1	Numerische und experimentelle Parameterstudien zur Dimensionierung eines mikromechanischen Ventils für biostabile Polymer-Glaukomstents	78
7.2.2	Numerische Untersuchung der Druckdifferenz-Volumenstrom-Charakteristik eines mikromechanischen Ventils für biostabile Polymer-Glaukomstents	84
7.2.3	Validierung der angewendeten numerischen und experimentellen Methoden zur Ventil-Entwicklung mittels Mikro Particle Image Velocimetry	86
7.2.4	Entwicklung pharmakonhaltiger Beschichtungen und geeigneter Beschichtungsprozesse für biostabile Polymer-Glaukomstents	88
7.3	Entwicklung eines biodegradierbaren Polymer-Glaukomstents	93
7.3.1	<i>In vivo</i> Untersuchungen zur Biokompatibilität biodegradierbarer Polymermaterialien	94

7.3.2	<i>In vitro</i> Untersuchungen zum Degradationsverhalten biodegradierbarer Polymermaterialien	96
7.3.3	Entwicklung einer Prozesstechnologie zur Fertigung biodegradierbarer Glaukomstents mit verschiedenen mikromechanischen Komponenten und einer pharmakonhaltigen Beschichtung	100
7.3.4	Untersuchung des Einflusses verschiedener Sterilisationsverfahren auf biodegradierbare Glaukomstent-Materialien und pharmakonhaltige Beschichtungen	104
7.4	Entwicklung eines biostabilen Glaukomstents mit temporärem Strömungswiderstand.....	107
7.5	Bewertung der unterschiedlichen Glaukomstent-Baureihen	115
8	Tierexperimentelle Untersuchungen von Glaukomstents	120
8.1	Glaukommodelle <i>in vivo</i>	120
8.2	Nicht-invasive Messung des Intraokulardruckes zur Untersuchung der drucksenkenden Wirkung von Glaukomstents <i>in vivo</i>	121
8.3	Untersuchung biostabiler Polymer-Glaukomstents mit biodegradierbarem Local-Drug-Delivery System <i>in vivo</i>	123
8.4	Untersuchung biodegradierbarer Polymer-Glaukomstents <i>in vivo</i>	127
9	Zusammenfassung und Ausblick	132
	Literaturverzeichnis	i
	Abbildungsverzeichnis	xii
	Tabellenverzeichnis	xviii
	Abkürzungsverzeichnis	xx
	Symbolverzeichnis	xxii
	Selbstständigkeitserklärung.....	xxiv
	Danksagung.....	xxv
	Thesen zur Dissertation.....	xxvi

1 Einleitung

Das Glaukom stellt weltweit die häufigste Ursache irreversibler Erblindungen dar [1]. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine charakteristische strukturelle Schädigung des Sehnervs in Verbindung mit funktionellen visuellen Defekten und resultiert i.d.R. aus einem erhöhten Intraokulardruck (IOD) [2]. Schätzungen gehen von weltweit 80 Millionen Betroffenen im Jahr 2020 aus [3]. In Deutschland ist durch den Einfluss der demografischen Entwicklung zukünftig mit einer steigenden Anzahl von Menschen über 65 Jahren als potentielle Glaukompatienten zu rechnen. Daher kommt der Verbesserung etablierter und der Entwicklung innovativer Therapieverfahren ein großer Stellenwert zu [4, 5].

Zur Eindämmung von Glaukomschäden streben Therapieverfahren nach einer IOD-Senkung auf einen definierten, patientenindividuellen Zieldruck [6, 7]. Dies erfolgt in erster Linie medikamentös [8, 9]. Wird auf diese Weise keine ausreichende IOD-Senkung erzielt, kommen Lasertherapieverfahren zur Anwendung [10]. Als Therapieoption für refraktäre Glaukome stehen chirurgische Verfahren mit und ohne Einsatz alloplastischer Glaukom-Drainage-Implantate (GDI) zur Verfügung [11]. Dabei ist die Indikation für eine chirurgische Therapie bei ca. 20 % der Glaukompatienten im Verlauf ihrer Krankengeschichte gegeben [5].

Aufgrund vielversprechender Ergebnisse aktueller klinischer Studien nimmt die Bedeutung alloplastischer GDI gegenüber der Trabekulektomie, dem bisherigen Goldstandard der konventionellen chirurgischen Glaukomtherapie, zu [11]. Dieser Trend spiegelt sich insbesondere in steigenden Fallzahlen von GDI-Implantationen sowie abnehmenden Fallzahlen von Trabekulektomien wieder [12–15]. Die primäre chirurgische Glaukomtherapie wird sich somit zukünftig vermehrt auf alloplastische GDI stützen [11, 16].

Kommerziell sind GDI basierend auf unterschiedlichen Materialien und Designs verfügbar, die sich darüber hinaus in Bezug auf den Zielort der Drainage und die Implantationstechnik unterscheiden. Als Materialien werden z.B. Metalle wie Edelstahl, Gold oder Titan sowie Polymere wie Silikon, Polypropylen oder Polyimid beschrieben. Hinsichtlich des Implantat-Designs kann z.B. zwischen klassischen Schlauch-Platte-GDI mit einer Dimension im Zentimeter-Maßstab sowie aktueller Mikro-Drainageimplantate zur Glaukomtherapie mit einer Dimension im Millimeter und Sub-Millimeter-Maßstab unterschieden werden. Weitere designspezifische Unterschiede betreffen z.B. Mechanismen zur Steuerung der Drainage wie Ventile oder Mechanismen zur Fixierung im Auge. Ausgehend von der Vorderkammer des Auges erfolgt eine Drainage des Kammerwassers meist unter die Konjunktiva, in den Schlemm-Kanal oder in den Suprachoroidalraum. Die Implantation erfolgt in Abhängigkeit vom jeweiligen GDI klassisch durch einen mikrochirurgischen Eingriff oder minimalinvasiv [17–21].

Unabhängig vom verwendeten GDI-Typ werden in der Literatur eine ca. 80 %ige Erfolgsrate ein Jahr postoperativ sowie eine konsekutive jährliche Ausfallrate von ca. 10 % dokumentiert. Als Hauptgründe für das Scheitern der implantatbasierten Therapie sind eine inadäquate IOD-Senkung z.B. durch die fibrosebedingte Abkapselung des Implantates sowie schwerwiegende Komplikationen wie die Hypotonie, die Abhebung der Choroidea oder der Retina, Implantat-Dislokationen oder -Erosionen zu nennen. Komplikationen treten in ca. 50 % der Fälle auf [22–27]. Dabei ermöglicht ein Ventilmechanismus i. Allg. die Minimierung der Inzidenz der Hypotonie und entsprechend assoziierter Komplikationen. Der langfristige IOD ist jedoch bei GDI mit Ventilmechanismus tendenziell höher im Vergleich zu GDI ohne Ventil [26, 28–34].

Den Hauptgrund für das Scheitern sowohl der konventionellen chirurgischen Trabekulektomie als auch der chirurgischen Glaukomtherapie mittels alloplastischer GDI stellt die Fibrose dar [35]. Zur Inhibition der Fibrose werden in der Literatur u.a. verschiedene Konzepte zur pharmakologischen Funktionalisierung von GDI in Analogie zu den im Bereich der interventionellen Kardiologie etablierten, wirkstofffreisetzenden (Drug-Eluting)-Stents (DES) vorgestellt [36–39]. Die Wundheilungsmodulation durch die kontrollierte, lokale Freisetzung antifibrotischer Pharmaka in der Phase nach der GDI-Implantation weist ein großes Potential zur Verbesserung der langfristigen Prognose auf. In diesem Zusammenhang spielen insbesondere spezifisch antifibrotische Pharmaka ohne toxische Nebenwirkungen eine große Rolle [35].

Zur Verbesserung der implantatbasierten Glaukomtherapie sollen im Rahmen der vorliegenden Arbeit Entwicklungsbeiträge zur Biomechanik biofunktionalisierter Mikrostroms geleistet werden. Die zu entwickelnden Glaukomstroms sollen dabei verbesserte Eigenschaften hinsichtlich Struktur- und Strömungsmechanik sowie eine verbesserte Implantat-Gewebe-Interaktion im Vergleich zu etablierten GDI aufweisen. Als Grundlage hierzu erfolgt die Definition entscheidender Entwicklungsanforderungen an ein ideales GDI. Neben permanenten, biostabilen Implantat-Konzepten werden zusätzlich implantatbasierte regenerative Konzepte auf der Grundlage biodegradierbarer Polymere verfolgt.

Als Konstruktionsmaterialien für Glaukomstrom-Prototypen dienen vordergründig Polymere, deren mechanische, thermische und mikromorphologische Eigenschaften z.B. als eine Grundlage für die Implantat-Dimensionierung ermittelt werden. Neben Polymeren als Konstruktionsmaterialien wird zusätzlich eine Nickel-Titan (NiTi)-Metalllegierung hinsichtlich deren Eignung zur Realisierung eines Glaukomstroms untersucht. Implantat-Designvarianten werden mittels CAD (engl. computer-aided design) erstellt und hinsichtlich struktur- und strömungsmechanischen Eigenschaften numerisch untersucht. Die Herstellung von Glaukomstrom-Prototypen basiert auf der Verarbeitung von Polymerlösungen im Tauch-, Sprüh- und Electrospinningverfahren sowie auf einer Mikrostrukturierung mittels Laserablation.

Die im Rahmen der Arbeit entwickelten Glaukomstent-Prototypen werden umfassend *in vitro* hinsichtlich der mechanischen, strömungsmechanischen und morphologischen Eigenschaften untersucht. Zusätzlich hierzu erfolgen Untersuchungen der kommerziellen GDI Molteno[®] 3, Ahmed[™] FP7, iStent[®] sowie EX-PRESS[®] R-200. Als Grundlage für die strömungsmechanische *in vitro* Prüfung von GDI wird ein entsprechender Prüfstand aufgebaut und validiert. Darüber hinaus erfolgen Untersuchungen bzgl. der Pharmakafreisetzungseigenschaften biofunktionalisierter Glaukomstent-Prototypen sowie bzgl. des Einflusses verschiedener Sterilisationsverfahren. Echtzeit-Degradationsstudien *in vitro* geben Aufschluss über das Degradationsverhalten verwendeter biodegradierbarer Polymere. Anhand tierexperimenteller *in vivo* Untersuchungen erfolgt eine Beurteilung der Implantierbarkeit und Verträglichkeit von Glaukomstent-Prototypen sowie ihrer Sicherheit und Effektivität in Bezug auf die IOD-Senkung.

2 Grundlagen

2.1 Anatomie des Auges, das Glaukom sowie Druckverhältnisse im Auge und biomechanische Eigenschaften okulärer Gewebe

Kenntnisse bzgl. der Anatomie des Auges und der Pathophysiologie der Kammerwasserzirkulation sowie der Druckverhältnisse im Auge und der biomechanischen Eigenschaften okulärer Gewebe stellen entscheidende Grundlagen für die GDI-Entwicklung dar. Das Implantatdesign, d.h. die Definition von Abmessungen, die Auswahl des Konstruktionsmaterials und die strömungsmechanische Auslegung des GDI erfolgen auf Grundlage dieser Kenntnisse.

2.1.1 Anatomie des Auges

Das Auge stellt ein zentrales Sinnesorgan des Menschen dar. Der Augapfel (Bulbus oculi) weist bei normalsichtigen Erwachsenen in Richtung der optischen Achse eine Länge von 24 mm auf, ist nahezu kugelförmig und befindet sich, eingebettet in einem mit Bindegewebe durchsetzten Fettkörper, in der knöchernen Augenhöhle (Orbita) [8, 40, 41]. Der Aufbau des Bulbus ist in Abb. 1 schematisch dargestellt.

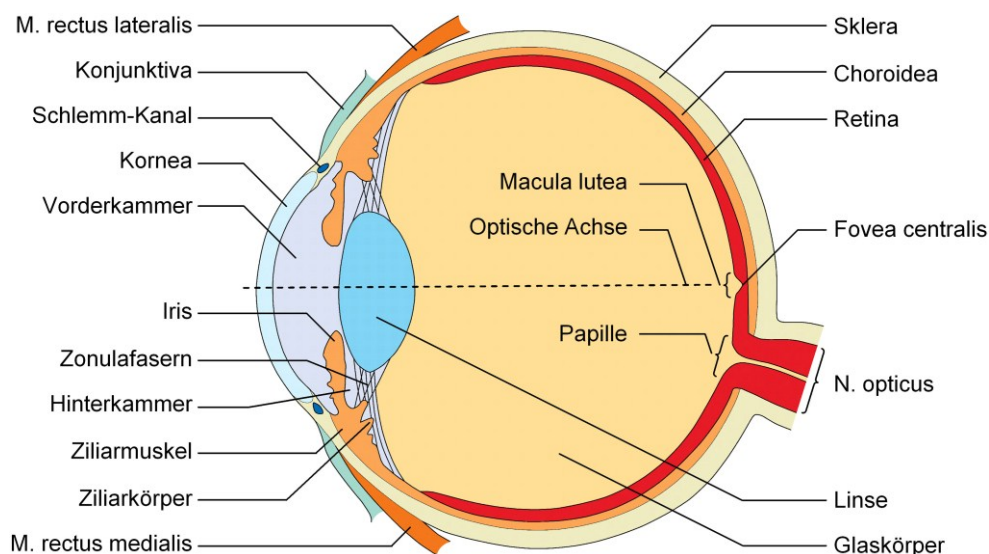


Abb. 1: Schema eines transversal geschnittenen rechten Bulbus von oben; nach [8]

Der Bulbus ist beweglich innerhalb der sog. Tenon-Kapsel gelagert, die posterior mit dem Sehnerv (n. opticus) verwachsen ist und anterior bis an den Rand der Hornhaut (Kornea) reicht. Die Bewegung beider Bulbi zur Ausrichtung auf ein bestimmtes Objekt erfolgt mit Hilfe von vier geraden und zwei schrägen Augenmuskeln. Das obere und unter Augenlid stellt anterior die Begrenzung der Orbita dar. Die Bindehaut (Tunica conjunctiva) ist die Verbindung zwischen den Augenlidern und dem Bulbus. Die Blutversorgung des Bulbus erfolgt

über die A. ophthalmica bzw. über die V. ophthalmica superior jeweils getrennt für die inneren und äußeren Schichten der Netzhaut (Retina) [40].

Der Bulbus weist von innen nach außen einen dreischichtigen Aufbau auf: (i) äußere Augenhaut (Tunica fibrosa bulbi), (ii) mittlere Augenhaut (Tunica vasculosa bulbi) und (iii) innere Augenhaut (Tunica interna bulbi). Die **Tunica fibrosa bulbi** bildet anterior die Kornea und posterior die Sklera. Die transparente Kornea weist am Limbus einen Durchmesser von ca. 11 mm und eine Dicke von 0,7 mm auf. Zentral beträgt die Kornea-Dicke 0,5 mm. Der Krümmungsradius der Kornea ist mit 7 bis 8 mm kleiner als der Radius des Bulbus. Durch die starke Krümmung der Kornea ermöglicht diese 2/3 der Gesamtbrechkraft des Auges. Die Kornea weist einen fünfschichtigen Aufbau auf, wobei das Stroma als zentrale Bindegewebsschicht 90 % der Dicke ausmacht. Die weiße Sklera besitzt eine Dicke von 0,8 mm anterior, 0,6 mm äquatorial und 1 mm posterior. Der dreischichtige Aufbau der Sklera umfasst die äußere Episklera, das zentrale Stroma und die innere Lamina fusca. Im Kammerwinkel des Auges ist der konventionelle Kammerwasserabflussweg lokalisiert, der

- das Trabekelwerk als Haupt-Abflusswiderstand,
- den zirkulär verlaufenden Schlemm-Kanal, der im Stroma der Sklera eingebettet ist,
- sowie radiale Sammelkanäle, die ausgehend vom Schlemm-Kanal durch das Sklera-Stroma in die Episklera und schließlich in die episkleralen Venen verlaufen,

beinhaltet. Die **Tunica vasculosa bulbi** bildet anterior die Iris zur Regelung des Lichteinfalls in das Auge und den Ziliarkörper zur Kammerwassersekretion bzw. zur Akkommodation sowie posterior die Aderhaut (Choroidea) zur Blutversorgung bzw. zum Kammerwasserabfluss. Die zwischen Sklera und Netzhaut (Retina) lokalisierte Choroidea ist von innen nach außen aus der Bruch-Membran, der Lamina vasculosa als stark vaskularisierte Gewebeschicht und der Suprachoroidea, die den uveoskleralen Kammerwasserabfluss ermöglicht, aufgebaut. Die **Tunica interna bulbi** besteht aus dem auf der Bruch-Membran aufliegendem Pigmentepithel und der innenliegenden Retina. Die Retina ist in neun Schichten unterteilt, die u.a. die Photorezeptoren und die retinalen Ganglienzellen, deren Axone im n. opticus zusammenlaufen, beinhalten. Von anterior nach posterior nimmt die Anzahl der retinalen Ganglienzellen stark zu und erreicht ihr Maximum im Bereich der Macula lutea in der Stelle des schärfsten Sehens (Fovea centralis) direkt in der optischen Achse. Medial von der optischen Achse gelegen, befindet sich der Abgang des N. opticus (Papille), der keine Photorezeptoren enthält (blinder Fleck) [40].

Entlang der optischen Achse enthält der Bulbus die hinter der Iris gelegene transparente und elastisch verformbare Linse, die über die Zonulafasern am zirkulären Ziliarmuskel fixiert ist. Die Akkommodation zur Anpassung der Linsenbrechkraft auf Nah- bzw. Fernsicht erfolgt im Zusammenspiel des Ziliarmuskels mit der Linse, die generell bestrebt ist, eine Kugelform anzunehmen. Der Bereich zwischen der Linse und der Retina ist mit dem transparenten Glas-

körper (Corpus vitreum) gefüllt. Das Corpus vitreum stellt ein hochviskoses Gel aus Wasser, Hyaluronsäure und locker strukturierten Kollagenfasern dar, besitzt somit eine stoßdämpfende Funktion und sorgt für ein gleichmäßiges Anliegen der Retina am Pigmentepithel [40].

2.1.2 Das Glaukom und die Pathophysiologie der Kammerwasserzirkulation

Das Glaukom stellt weltweit die häufigste Ursache für irreversible Erblindungen dar [1]. Schätzungen für das Jahr 2020 gehen von weltweit 80 Millionen Fällen aus [3]. Die Prävalenz für das Krankheitsbild steigt mit dem Lebensalter [42]. Durch die demografische Entwicklung in Deutschland nimmt die Zahl von Menschen über 65 Jahren bis in das Jahr 2030 von 16,7 auf 22,3 Millionen zu. Schätzungen für das Jahr 2030 gehen daher von 900.000 Glaukompatienten in Deutschland aus. Vor diesem Hintergrund der steigenden sozioökonomischen Bedeutung der Erkrankung ist die Verbesserung etablierter und die Entwicklung innovativer Therapieverfahren erforderlich [4, 5].

Das Glaukom ist als eine Neuropathie des N. opticus definiert, die mit einer charakteristischen strukturellen Schädigung und mit funktionellen visuellen Defekten assoziiert ist [2]. Die klinische Diagnose beinhaltet den Nachweis charakteristischer struktureller Schäden an der Papille in Verbindung mit Gesichtsfeldausfällen an mindestens einem Auge. In diesem Fall ist davon auszugehen, dass bereits eine erhebliche Anzahl retinaler Ganglienzellen und deren Axone im Sehnerv untergegangen sind. Zur Diagnose struktureller Schäden erfolgen vornehmlich ophthalmoskopische Untersuchungen des Augenhintergrundes sowie Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren wie der optischen Kohärenztomografie und der Scanning-Laser-Polarimetrie. Gesichtsfelduntersuchungen dienen zur Diagnose funktioneller Schäden [7]. Unabhängig davon, dass ein erhöhter IOD keine notwendige Bedingung zur Ausbildung eines Glaukoms ist, stellt dieser den entscheidenden Risikofaktor dar – je 1 mmHg erhöhtem IOD steigt das Risiko eines fortschreitenden Glaukomschadens um 11 % [43]. Allgemeine Risikofaktoren für die Entstehung eines Glaukoms sind ein Lebensalter über 60 Jahren, ein weibliches Geschlecht, eine kleine Augengröße, genetische Disposition sowie die ethnische Herkunft [7].

Die Kammerwasserzirkulation spielt im Zusammenhang mit dem IOD i.d.R. eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese des Glaukoms. Die Vorder- sowie die Hinterkammer, d.h. die Hohlräume zwischen Kornea, Iris- und Linsenvorderfläche sowie zwischen Irishinterfläche, Linsenhinterfläche und der Vorderfläche des Corpus vitreum, sind mit Kammerwasser (Humor aquosus) gefüllt. Die Vorder- bzw. Hinterkammer weisen beim Menschen ein Volumen von 180 bis 280 µl bzw. 60 µl auf. Die Kammerwasserproduktion erfolgt im Ziliarkörper bzw. in der anterior gelegenen Pars plicata mit ihren 70 bis 80 radial orientierten Ziliarkörperfortsätzen. Die Ziliarkörperfortsätze enthalten jeweils 2 bis 3 Arteriolen, die sich zu einem Netzwerk fenestrierter Kapillaren verzweigen. Die Kapillaren ermöglichen damit eine leichte

Passage von Plasmafiltrat, das mit Hilfe die Blut-Kammerwasser-Schranke durch das nicht pigmentierte Ziliarepithel als Kammerwasser abgesondert wird. Die Blut-Kammerwasser-Schranke behindert einerseits die freie Diffusion des Plasmafiltrats durch Tight junctions und regelt andererseits die Kammerwasserproduktion, indem Na^+ -Ionen in die Hinterkammer abgesondert werden. Bedingt durch die resultierende osmotische Druckdifferenz am Ziliarepithel wird Kammerwasser in die Hinterkammer sezerniert. Die Kammerwasserproduktion beträgt 2 bis 3 $\mu\text{l min}^{-1}$ und ist unabhängig vom IOD (Abb. 2) [6, 40, 41].

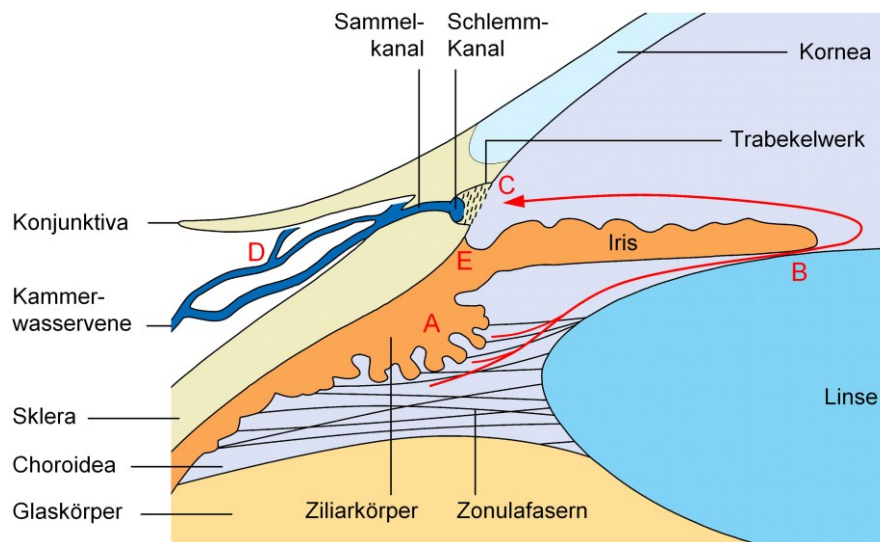


Abb. 2: Physiologische Kammerwasserzirkulation im Auge: Bildung des Kammerwassers im Ziliarepithel (A); Strömung des Kammerwassers durch die Hinterkammer an der Iris vorbei (B) in die Vorderkammer; Konventioneller trabekulärer Abfluss über Trabekelwerk (C) und 20 bis 30 radiale Sammelskanäle in die episkleralen Kammerwasservenen (D); Unkonventioneller Abfluss über den uveoskleralen Kammerwasserweg (E); nach [44]

Von der Hinterkammer fließt das Kammerwasser, vorbei an der Iris, in die Vorderkammer und wird aus dem Auge zu 90 % über den trabekulären, konventionellen Abfluss abgeleitet. Das Kammerwasser passiert das Trabekelwerk, gelangt über radiale Sammelskanäle in den zirkulär verlaufenden Schlemm-Kanal und schließlich in die episkleralen Venen. Der natürliche Hauptwiderstand der Drainage befindet sich dabei im Trabekelwerk, das von innen nach außen einen dreischichtigen Aufbau aufweist:

- Uveales Maschenwerk als Begrenzung zur Vorderkammer (strangartige, weite Maschen mit geringem Strömungswiderstand)
- Korneosklerales Maschenwerk als Mittelteil (blattartige Maschen mit intertrabekulären Poren und größerem Strömungswiderstand)
- Endotheliales Maschenwerk als Begrenzung zum Schlemm-Kanal (Haupt-Strömungswiderstand).

Über den uveoskleralen, unkonventionellen Abfluss werden 10 % des Kammerwassers abgeleitet. Das Kammerwasser verlässt die Vorderkammer über die Iriswurzel in den Suprachoroidalraum und wird von dort über den venösen Kreislauf abtransportiert [6].

Das menschliche Kammerwasser enthält keine Proteine und beinhaltet ähnlich wie Blutplasma $19,64 \text{ mmol l}^{-1}$ Bicarbonate, $4,28 \text{ mmol l}^{-1}$ Milchsäure, $1,06 \text{ mmol l}^{-1}$ Ascorbinsäure, 134 mmol l^{-1} Chloride und 3 mmol l^{-1} Glucose [40, 45]. Die Zirkulation des Kammerwassers erfüllt im Wesentlichen vier Aufgaben:

- Nährstoffversorgung (z.B. von Linse und Hornhaut)
- Entgiftung (Neutralisation freier Radikale mittels Ascorbinsäure)
- Ersatz für fehlendes Lymphsystem im Augeninneren
- Regelung des IOD [8].

In Bezug auf das Glaukom ist insbesondere die Regelung des IOD durch die Kammerwasserzirkulation von Bedeutung. Der physiologische humane IOD beträgt $15,5 \pm 2,75 \text{ mmHg}$ (Normwerte: $11 \text{ mmHg} \leq \text{IOD} \leq 21 \text{ mmHg}$) [6, 8]. Die Kammerwasserproduktion erfolgt unabhängig vom IOD mit einer konstanten Rate, ist jedoch nachts um ca. 40 % vermindert. Im Glaukomfall liegt generell keine erhöhte Kammerwasserproduktion, sondern ein gestörter Kammerwasserabfluss im Trabekelwerk vor [8]. Entsprechend Formel 1 ergibt sich aus der Kammerwasserabflussrate \dot{V}_a (normal $2 \mu\text{l min}^{-1}$), der Kammerwasserabflussleistung C_a (normal $0,2 \mu\text{l/min mmHg}^{-1}$) und dem episkleralen Venendruck p_e (normal 8 bis 10 mmHg, hier 10 mmHg angenommen) ein normativer IOD von 20 mmHg [6].

$$\text{IOD} = \frac{\dot{V}_a}{C_a} + p_e \quad (1)$$

Die Einteilung der verschiedenen Glaukomarten erfolgt nach der Entstehung (kongenital, d.h. entwicklungsbedingt vs. erworben), nach dem Mechanismus der Kammerwasserabflussbehinderung (Offenwinkel- vs. Winkelblockglaukom) und danach, ob die IOD-Steigerung unabhängig oder Ursache einer anderen Erkrankung ist (primär vs. sekundär). Das **primäre Offenwinkelglaukom** (Abb. 3 a) ist mit über 90 % der Fälle die häufigste Glaukomform. Die Krankheit verläuft chronisch und betrifft insbesondere ältere Menschen in Abhängigkeit von der Hautfarbe ab 60 Jahren (Schwarze) bzw. ab 70 Jahren (Weiße). Der Kammerwinkel ist voll einsehbar und visuell unauffällig, dennoch kommt es zu einer Steigerung des IOD, bedingt durch die Ablagerung hyalinen „Plaque“-Materials im Bereich zwischen Trabekelmaschenwerk und Schlemm-Kanal sowie zu einer dadurch bedingten charakteristischen strukturellen Schädigung des Sehnervs in Verbindung mit funktionellen visuellen Defekten. Symptome wie Sehstörungen treten erst im Endstadium der Erkrankung auf. Das **primäre Winkelblockglaukom** (Abb. 3 b) stellt in Europa mit 5 % der Fälle die zweitbedeutendste Glaukomform dar. Die Erkrankung kann als Vorstufe intermittierend, akut durch die zirkuläre Blockierung des Kammerwinkels durch die Iriswurzel oder chronisch durch Verklebungen im Kammerwinkel, sog. Goniosynechien, auftreten. Der sog. Pupillarblock stellt den häufigsten Auslöser dar. Dabei kommt es zu einer Behinderung des Kammerwasserabflusses aus der Hinterkammer durch einen großen Flusswiderstand zwischen Iris und Linse, wodurch sich

die dünne Iriswurzel in die Vorderkammer wölbt und den Kammerwinkel zirkulär blockiert. Infolge des Pupillarblocks kommt es zu einer Steigerung des IOD auf 50 bis 70 mmHg, die von starken Schmerzen und Sehstörungen begleitet wird. Das **primäre kongenitale Glaukom** (Abb. 3 c) basiert auf einer fehlerhaften Ausdifferenzierung des Kammerwinkels und stellt 1 % der Glaukome dar. Die Kammerwasserabflussleistung ist aufgrund embryonalen Gewebes, welches Strukturen des Trabekelwerks sowie des Schlemm-Kanals bedeckt, vermindert, woraus ein chronisch erhöhter IOD resultiert [8, 44].

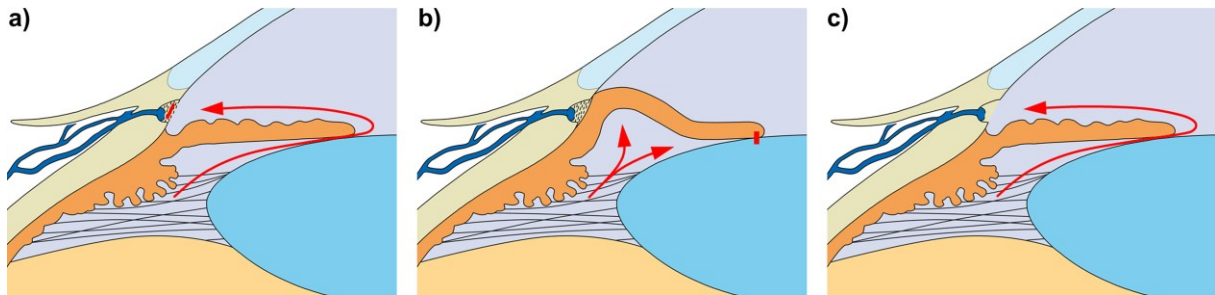


Abb. 3: Mechanismus der Kammerwasserabflussbehinderung beim primären Offenwinkelglaukom (a), primärem Winkelblockglaukom (b) und primärem kongenitalem Glaukom (c); nach [44]

Neben den primären existieren verschiedene **sekundäre Glaukome**. Die wichtigsten Arten sind das Neovaskularisationsglaukom, das Pigmentdispersionsglaukom, das Pseudoexfoliationsglaukom und das Kortisonglaukom. Das Neovaskularisationsglaukom basiert meist auf einer okulären Ischämie, die häufig mit einem Diabetes mellitus assoziiert ist. Als Reaktion auf die Ischämie produziert die Retina vermehrt den Wachstumsfaktor VEGF (engl. vascular endothelial growth factor), der sich durch das Kammerwasser im Auge verteilt und eine Neovaskularisation im Bereich der Iris und im Bereich des Kammerwinkels bewirkt. Die Folge ist ein sekundäres Winkelblockglaukom, da der Kammerwasserabfluss durch eine fibrovaskuläre Membran im Kammerwinkel behindert wird. Das Pigmentdispersionsglaukom stellt eine Verstopfung des Trabekelwerks durch Iris-Pigmentgranula dar, wobei die Partikel durch Reibung zwischen Iris und Zonulafasern entstehen. Beim Pseudoexfoliationsglaukom kommt es zu einer Verstopfung des Trabekelwerks durch im Ziliarepithel gebildetes feinfibrilläres Material. Das Kortisonglaukom entsteht bei entsprechender Disposition nach längerer Gabe von Kortikosteroiden durch die Ablagerung von Mukopolysacchariden im Trabekelwerk [8].

2.1.3 Druckverhältnisse im Auge

Für die strömungsmechanische Auslegung eines GDI ist die Druckdifferenz zwischen Ein- und Ausstrombereich des Implantates von entscheidender Bedeutung. Die Vorderkammer des Auges stellt generell den Einstrombereich dar. Bezogen auf den Atmosphärendruck beträgt der IOD in der Vorderkammer unter physiologischen Bedingungen durchschnittlich 16 mmHg [6, 8, 46]. Als Ausstrombereich kommen z.B. folgende Regionen in Frage:

- der Suprachoroidalraum zwischen Sklera und Choroidea,
- der Subkonjunktivalraum (auch Tenonscher Raum) zwischen Konjunktiva und Sklera,
- das intrakonale Orbitafettgewebe oder
- der Schlemm-Kanal.

Erstmals untersuchte van Alphen 1961 die Druckverhältnisse im Suprachoroidalraum an Katzen und wies eine Druckdifferenz zwischen der Vorderkammer und dem Suprachoroidalraum von 1 bis 2 mmHg nach, die jedoch keine Abhängigkeit vom IOD zeigte [47]. Emi *et al.* untersuchten die Druckverhältnisse in Augen von Affen und wiesen hier eine signifikante Abhängigkeit der Druckdifferenz zwischen der Vorderkammer und dem Suprachoroidalraum, der treibenden Kraft des uveoskleralen Kammerwasserabflusses, vom IOD-Niveau nach [48]. Collins *et al.* beschreiben, dass der Druck im Subkonjunktivalraum dem Atmosphärendruck entspricht [41]. Die Tenon-Kapsel trennt den Subkonjunktivalraum vom retrobulbären Bereich der Orbita. Im retrobulbären Bereich der Orbita, d.h. im intrakonalen Orbitafettgewebe, wird auf der Grundlage theoretischer Betrachtungen der durch die Augenmuskeln wirkenden Kräfte von einem physiologischen Druck von 3 mmHg ausgegangen [49]. Johnson und Kamm untersuchen mit Hilfe mathematischer Modelle den Einfluss des Schlemm-Kanals auf den Kammerwasserabfluss aus dem Auge, wobei als eine wesentliche Annahme vorausgesetzt wird, dass der Druck am Eingang der radial vom Schlemm-Kanal abzweigenden Kollektorkanäle dem episkleralen Venendruck entspricht [50]. Die aus der Literatur entnommenen Druckdifferenzen zwischen der Vorderkammer des Auges und den verschiedenen Ausstromgebieten sind in Tab. 1 zusammengefasst.

Tab. 1: Druckdifferenzen zwischen der Vorderkammer des Auges und verschiedenen Ausstromgebieten unter physiologischen Bedingungen (IOD = 16 mmHg)

Ausstrombereich	Druckdifferenz [mmHg]	Literatur
Suprachoroidalraum (anterior)	0,8	[48]
Suprachoroidalraum (posterior)	3,7	[48]
Subkonjunktivalraum	16,0 ¹⁾	[41]
Intrakonales Orbitafettgewebe	13,0 ²⁾	[49]
Schlemm-Kanal	6,4 ³⁾	[51]

¹⁾ Druck im Ausstrombereich entspricht Atmosphärendruck

²⁾ Retrobulbärer Druck von 3 mmHg vorausgesetzt

³⁾ Episkleraler Venendruck von 9,6 mmHg vorausgesetzt

Mit steigendem IOD steigt auch die Druckdifferenz zwischen dem Ein- und dem entsprechenden Ausstromgebiet, so dass die jeweilige physiologische Druckdifferenz z.B. zur Dimensionierung eines druckgesteuerten Ventils an einem GDI heranzuziehen ist. Wird die physiologische Druckdifferenz, bzw. je nach gewünschter Drucksenkung im Auge ein kleinerer oder größerer Druck, als Öffnungsdruck des Ventils definiert, öffnet sich dieses bei Überschreiten des physiologischen IOD bzw. schließt, sobald der physiologische IOD wieder erreicht ist. Eine Hypotonie, d.h. ein $\text{IOD} < 5 \text{ mmHg}$, kann somit ausgeschlossen werden.

2.1.4 Biomechanische Eigenschaften okulärer Gewebe

Um durch die Auswahl des Implantatmaterials sowie durch das Implantatdesign eine optimale Strukturkompatibilität von GDI zu erzielen, ist bei deren Entwicklung die Kenntnis biomechanischer Eigenschaften okulärer Zielgewebe erforderlich. Unabhängig vom Zielort der Drainage kommen GDI generell mit der Sklera in Kontakt. Im Falle einer Drainage in den Suprachoroidalraum oder in das intrakonale Orbitafettgewebe sind daneben die biomechanischen Eigenschaften der Choroidea bzw. des orbitalen Fett- und Bindegewebes von Interesse. Die mechanischen Eigenschaften der okulären Zielgewebe werden durch das vorhandene Elastin und Kollagen dominiert [52].

Chen *et al.* untersuchten die mechanischen Eigenschaften humaner Gewebeproben der Sklera, der Choroidea sowie des orbitalen Fett- und Bindegewebes in quasistatischen uniaxialen Zugversuchen mittels einer ElectroForce 3100 Prüfmaschine (Bose, Eden Prairie, USA) bei einer Prüfgeschwindigkeit von 1 mm s^{-1} . Die Untersuchung der jeweils transversal aus den Spenderaugen geschnittenen Gewebeproben erfolgte bei 37°C in Dulbecco's phosphatgepufferter Salzlösung (engl. Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline, DPBS) [52, 53]. Die aus den nominellen Spannungs-Dehnungs-Diagrammen abgeleiteten Elastizitätsmoduln der untersuchten Gewebeproben im Bereich näherungsweise linear-elastischer Deformationen sind in Tab. 2 zusammengefasst.

Tab. 2: Elastizitätsmoduln humaner okulärer Gewebe bei 37°C in DPBS bei einer Prüfgeschwindigkeit von 1 mm s^{-1} ; Gewebeproben transversal aus Spenderaugen geschnitten [52, 53]

Gewebe	<i>n</i>	Elastizitätsmodul [N mm^{-2}]
Sklera	11	$0,033 \pm 0,029$
Choroidea	11	$0,008 \pm 0,013$
Orbitales Fett- und Bindegewebe	5	$0,013 \pm 0,018$

Die dargestellten okulären Gewebe weisen ein nichtlineares Spannungs-Dehnungsverhalten auf. Die Unterschiede zwischen transversal und entsprechend senkrecht hierzu geschnittenen Gewebeproben sind statistisch nicht signifikant. Die okulären Gewebe können daher näherungsweise als isotropes, hyperelastisches Material betrachtet werden [52, 53].

2.2 Übersicht etablierter Therapien des Glaukoms

Das primäre Ziel aller Glaukom-Therapieverfahren besteht darin, eine Progression der Nervenfaserschädigung und der visuellen Defekte einzudämmen. In diesem Zusammenhang spielt die Senkung des IOD auf einen definierten, patientenindividuellen Zieldruck bei allen Glaukomformen eine entscheidende Rolle [6, 7].

2.2.1 Medikamentöse Glaukomtherapie

Nach der Diagnose eines Glaukoms erfolgt in erster Linie eine medikamentöse Monotherapie zur Senkung des IOD. Hierzu stehen im Wesentlichen fünf Substanz-Klassen zur Verfügung, die meist topisch in Form von Augentropfen verabreicht werden. Wirkmechanismen sind die Verbesserung des uveoskleralen Abflusses (Prostaglandinderivate), die Verminderung der Kammerwasserproduktion (Beta-Rezeptorblocker, Karboanhydrasehemmer oder Sympathomimetika) sowie die Verbesserung des trabekulären Abflusses (Parasympathomimetika). Erzielt die medikamentöse Monotherapie keine adäquate Senkung des IOD auf den Zieldruck, ist die Indikation für eine medikamentöse Kombinationstherapie gegeben [8, 9]. Allgemeine Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie können z.B. allergische Reaktionen, eine Verdunklung der Irisfarbe, verstärktes Wimpernwachstum oder Trockenheit des Auges sein [8]. Ein weiterer entscheidender Nachteil der topischen medikamentösen Therapie mit Augentropfen besteht in der schlechten Patienten-Compliance. Durchschnittlich werden nur 64 % der verordneten Medikamentendosen tatsächlich angewendet [54].

Als Alternative zu einer topischen Anwendung von Glaukommedikamenten in Form von Augentropfen werden neuartige ophthalmologische Local-Drug-Delivery (LDD)-Systeme entwickelt, die insbesondere körperlich eingeschränkten Menschen die Applikation von Augentropfen ersparen sowie lokale Nebenwirkungen minimieren sollen. Als mögliche LDD-Systeme wurden z.B. Kontaktlinsen, injizierbare, biodegradierbare Mikro- und Nanopartikel oder chirurgisch implantierbare Systeme vorgestellt [55].

2.2.2 Lasertherapie und konservative chirurgische Glaukomtherapie

Wird trotz maximal tolerierbarer medikamentöser Kombinationstherapie keine ausreichende Senkung des IOD erzielt bzw. treten schwere Nebenwirkungen auf, ist die nicht-invasive Laserbehandlung eine Therapieoption als Vorstufe chirurgischer Verfahren. Die chirurgische Glaukomtherapie stellt aufgrund des höheren Risikos die letzte Therapieoption dar [56].

Bei der **Argonlasertrabekuloplastik** (ALT) wird eine Verbesserung des trabekulären Kammerwasserabflusses durch ca. 70 zirkuläre Laserbestrahlungen (Wellenlänge 514 nm, Leistung 500 bis 1200 mW, Bestrahlungsdauer 100 ms, Spot-Durchmesser 50 µm) des anterioren Bereiches des Trabekelmaschenwerkes erreicht. Der Therapieerfolg einer primär durch-

geführten ALT ist vergleichbar mit einer initialen medikamentösen Therapie und beruht wahrscheinlich auf einer Weitung der Maschen durch lokale Schrumpfung von Kollagenfasern bedingt durch die thermische Koagulation. Ein weiterer möglicher Wirkmechanismus ist die Zytokinproduktion pigmentierter, melaninbeladener Zellen im Trabekelwerk infolge der Fotokoagulation. Durch Zytokine angelockte Makrophagen ermöglichen eine Reinigung des Trabekelwerkes. Wiederholte Behandlungen mittels ALT sind aufgrund der thermischen Schädigung des Trabekelwerkes mit Vernarbungen und Synechien problematisch. Als Weiterentwicklung der ALT kommt heute vorzugsweise die schonendere **selektive Lasertrabekuloplastik** (SLT) zur Anwendung. Die Methode basiert auf der selektiven Photothermolyse und nutzt einen gepulsten Neodym:Yttrium-Aluminium-Garnet-Laser (Nd:YAG-Laser) (Wellenlänge 532, Leistung 10^6 bis 10^{10} W, Bestrahlungsdauer 3 ns, Spot-Durchmesser 400 μm). Die selektive Bestrahlung der pigmentierten, melaninhaltigen Zellen im Trabekelwerk mit ultrakurzen Laserpulsen verhindert thermische und strukturelle Schäden, wodurch die Methode theoretisch wiederholbar ist [10]. Der drucksenkende Effekt der Methode nimmt mit der Zeit ab, weshalb in ca. 37 % der Fälle nach 2,5 Jahren chirurgische Folgeeingriffe erforderlich sind [57]. Das Prinzip der Lasertrabekuloplastik ist in Abb. 4 a dargestellt.

Ein anderes Lasertherapie-Verfahren des Offenwinkelglaukoms, die **Zyklofotokoagulation**, zielt auf eine Verringerung der Kammerwasserproduktion durch die Zerstörung des nicht pigmentierten Ziliarepithels ab. Die **Iridektomie**, als klassisches Therapieverfahren des Winkelblockglaukoms, schafft eine direkte Verbindung zwischen Hinter- und Vorderkammer über ein Loch in der Iris, wodurch der Pupillarblock umgangen werden kann [58].

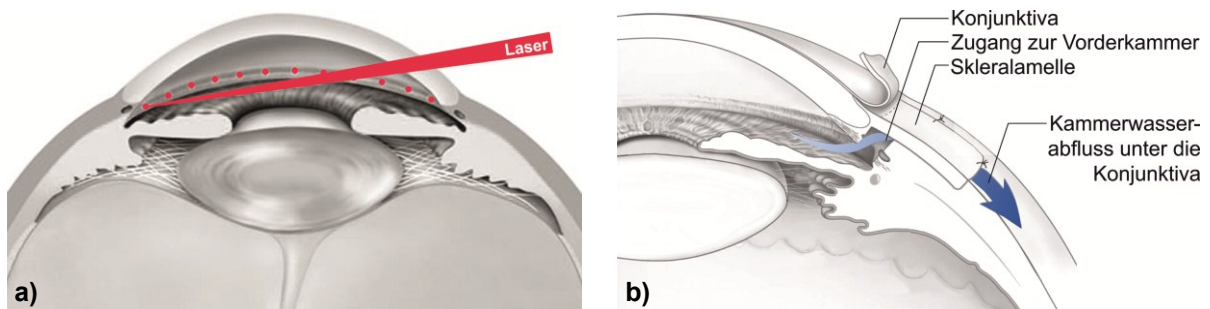


Abb. 4: Schema der Lasertrabekuloplastik (a) sowie der Trabekulektomie (b); nach [59, 60]

Als letzte Möglichkeit zur Senkung des IOD, wenn mittels Medikamenten bzw. Lasertherapie keine ausreichende Drucksenkung erreicht wird, existieren chirurgische Therapieverfahren, die in Vorderkammer-perforierende (Trabekulektomie, Goniorepanation) und nicht-perforierende Verfahren (tiefe Sklerektomie, Viskokanalostomie) zu unterteilen sind. Im Verlauf ihrer Krankheitsgeschichte ist ein chirurgischer Eingriff bei 20 % der Patienten an einem Auge bzw. bei weiteren 13 % im Partnerauge erforderlich [5]. Die sog. Filtrationschirurgie, die **Trabekulektomie** (Abb. 4 b), ermöglicht eine signifikant höhere Senkung des IOD im Vergleich zur medikamentösen Therapie und stellt den Goldstandard der perforierenden chirurgischen Therapieverfahren dar. Durch die Trabekulektomie soll eine dauerhafte

transsklerale Kammerwasserdrainage in den Subkonjunktivalraum erfolgen, wo sich ein Kammerwasserdepot, ein sog. Filterkissen, bildet. Dadurch wird klinisch langfristig ein physiologischer IOD von ca. 13 mmHg (ein bis fünf Jahre postoperativ) erreicht [11]. Die Versagensquote der Trabekulektomie beträgt nach fünf Jahren allerdings bereits 50 %, wobei das Versagen durch die Notwendigkeit einer Re-Operation, abnehmende Lichtwahrnehmung, bis zu drei Monate anhaltende Hypotonie bzw. eine inadäquate IOD-Reduktion (IOD > 21 mmHg oder IOD-Senkung < 20 % bezogen auf den Ausgangs-IOD) definiert ist [11]. Die entscheidende Spät-Komplikation, die zum Versagen der Trabekulektomie führt, ist die Einkapselung des Filterkissens durch Fibrose [61]. Zur Inhibition dieser fibrotischen Prozesse findet heute die intraoperative, lokale Applikation von Mitomycin C (MMC) Anwendung, die bei Hochrisikopatienten von einer postoperativen subkonjunktivalen Applikation von 5-Fluorouracil (5-FU) gefolgt wird. In der frühen postoperativen Phase treten häufig Komplikationen wie die Hypotonie (24 %), Leck-Strömungen (18 %), eine flache Vorderkammer (24 %) sowie Aderhautablösungen (14 %) auf [7, 58, 61].

Als nicht-perforierendes Therapieverfahren stellt die **tiefe Sklerektomie** eine Alternative zur Trabekulektomie dar. Bei der tiefen Sklerektomie wird kein direkter Zugang zur Vorderkammer des Auges geschaffen. Zwischen Sklera-Lamelle und dem endothelialen Maschenwerk des Schlemm-Kanals wird eine Hornhaut-Sklera-Lamelle ausgeschnitten. Der so entstehende Hohlraum, der sog. Sklerale See, dient als Zielort der Drainage und wird z.T. mit einem resorbierbaren oder nicht resorbierbaren Implantat gefüllt. Vorteil des Verfahrens ist die vergleichsweise geringe Komplikationsrate, die IOD-Senkung ist jedoch im Vergleich zur Trabekulektomie weniger effektiv [62]. Die **Viskokanalostomie** wird ähnlich wie die tiefe Sklerektomie durchgeführt. Zusätzlich soll der Kammerwasserabfluss durch ein zirkuläres Aufdehnen des Schlemm-Kanals mit einem Viskoelastikum erreicht werden.

2.2.3 Implantate in der Glaukomtherapie

Allogene GDI kommen heute als letzte Option der chirurgischen Glaukomtherapie nach einer fehlgeschlagenen Trabekulektomie zum Einsatz [58]. Aufbauend auf den vielversprechenden Ergebnissen aktueller klinischer Studien wie „Tube Versus Trabeculectomy“ (TVT) wird jedoch auch zunehmend die Anwendung von Implantaten zur primären Versorgung von Glaukompatienten empfohlen, bei denen die medikamentöse Behandlung bzw. die Laserbehandlung zu keiner ausreichenden IOD-Senkung führte [11, 16]. Generell ermöglichen GDI eine IOD-Senkung durch die Drainage von Kammerwasser aus der Vorderkammer in ein anderes Kompartiment des Auges. Üblicherweise erfolgt dabei die Drainage in den Subkonjunktivalraum zwischen Konjunktiva und Sklera mit Hilfe eines sog. Schlauch-Platte GDI (Abb. 5).

Aktuelle Mikroimplantat-Entwicklungen streben daneben auch eine Drainage in den Suprachoroidalraum zwischen Sklera und Choroidea oder direkt in den Schlemm-Kanal an. Generell bieten GDI im Vergleich zur konventionellen chirurgischen Glaukomtherapie (Trabeku-

lektomie) entscheidende Vorteile. Durch das Implantatdesign kann gezielt Einfluss auf den Therapieerfolg genommen werden, d.h. insbesondere die strömungsmechanischen Eigenschaften eines GDI sind konstruktionsbedingt vorgegeben. So ermöglichen Strömungswiderstände oder Ventilmechanismen eine exakte Einstellung des gewünschten intraokularen Zieldruckes. Ein weiterer Vorteil von Implantaten besteht darin, dass Drainageräume wie der Suprachoroidalraum oder das intrakonale Orbitafettgewebe erreicht werden können, die einer konventionellen chirurgischen Therapie nicht zugänglich sind. Weiterhin besteht die Möglichkeit zur Kombination des GDI-Grundkörpers mit einer LDD-Funktionalität, so dass gezielt Einfluss auf die Wundheilung und damit auf den Langzeit-Therapieerfolg genommen werden kann. Insbesondere neuere GDI-Entwicklungen für die mikro- bzw. minimalinvasive Glaukomchirurgie (engl. micro-invasive bzw. minimally-invasive glaucoma surgery, MIGS) verbessern die Akzeptanz von Implantaten sowohl bei Ophthalmologen als auch bei Patienten. Diese Implantationsprozeduren sind mit der mikroinvasiven Kataraktchirurgie, die heute zum Goldstandard ophthalmologischer Chirurgie gehört, vergleichbar. Ein ausführlicher Überblick über den Stand der Technik in Bezug auf GDI ist in Kapitel 2.3 gegeben.

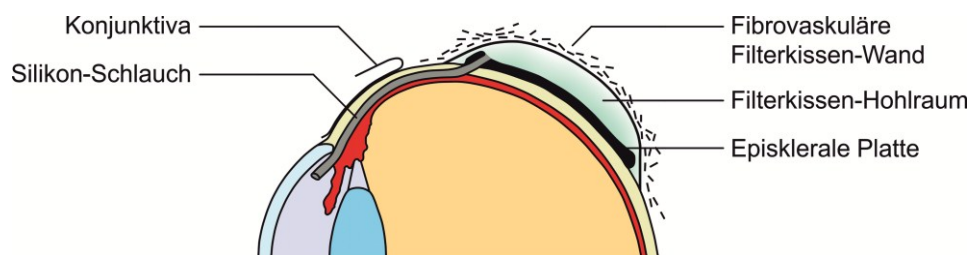


Abb. 5: Prinzip eines GDI im klassischen Schlauch-Platte-Design; nach [63]

Bzgl. der Häufigkeit der Anwendung von GDI existieren starke geografische Schwankungen. GDI kommen häufig im angloamerikanischen Raum, d.h. in den USA und in Kanada zum Einsatz [64]. In den USA werden jährlich etwa 3.000 bis 4.000 GDI implantiert [12], Ramulu *et al.* berichten sogar von bis zu 7.700 jährlichen Implantationen [13]. In den USA zeigt sich ein Trend hin zur vermehrten Verwendung von GDI. Im Zeitraum von 1995 bis 2004 stieg die Zahl der GDI-Implantationen von 2.728 um durchschnittlich 12,3 % p.a. auf 7.744, wohingegen die Anzahl der durchgeführten Trabekulektomien von 62.056 um durchschnittlich 6,4 % p.a. auf 35.511 sank (Abb. 6 a) [13].

Der Trend in Kanada ist ähnlich: in dem Zeitraum von 1996/97 bis 2006/07 stieg die Zahl der GDI-Implantationen von 600 um durchschnittlich 18,9 % p.a. auf 3.600, wohingegen die Anzahl der durchgeführten Trabekulektomien von 40.900 um durchschnittlich 4,7 % p.a. auf 25.800 sank [14]. Weiterhin verbreitet sind GDI in Neuseeland und Australien. Am Beispiel von Australien zeigt sich ein ähnlicher Trend wie in den USA und in Kanada, d.h. im Zeitraum 1993/94 bis 2012/13 stieg die Zahl der GDI-Implantationen von 51 um durchschnittlich 6,2 % p.a. auf 235, wohingegen die Anzahl der durchgeführten Trabekulektomien von 3.922 um durchschnittlich 4,1 % p.a. auf 1.550 sank [15].

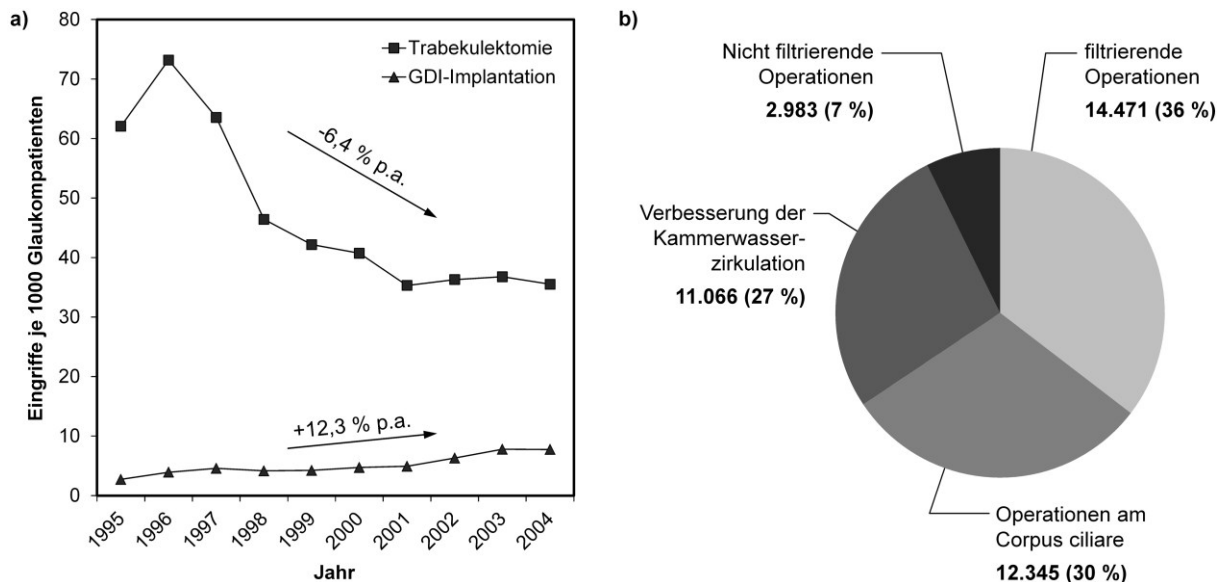


Abb. 6: **a)** Trends der chirurgischen Glaukomtherapie am Beispiel der USA: zunehmende Verwendung von GDI und sinkende Anzahl von Trabekulektomien; **b)** Glaukomoperationen in Deutschland (2012): filtrierende Operationen (Trabekulektomie) nehmen mit 36 % noch den größten Stellenwert ein, Angaben zu GDI-Implantationen existieren nicht; nach [13, 65]

Übersichtsarbeiten über die Häufigkeit der Verwendung von GDI in Europa und speziell in Deutschland existieren nicht. GDI stellen hier noch ein Nischenprodukt dar, was insbesondere dem hohen Preis von über 800 € und den in der Vergangenheit publizierten schlechten Erfolgsquoten, hohen Komplikations-, Re-Operations- sowie Enukleationsraten, die daraus resultieren, dass GDI bislang als Ultima Ratio bei therapierefraktären Glaukomen zur Anwendung kamen, geschuldet ist [5]. Die aktuell von Gedde *et al.* [11] publizierten Fünf-Jahres-Ergebnisse der TVT-Studie zeigen, dass GDI in Bezug auf die langfristige IOD-Senkung und Komplikationsraten vergleichbare Ergebnisse wie die Trabekulektomie liefern. Dieser Umstand, die zukünftig steigende Anzahl von Glaukompatienten sowie die schon heute große Anzahl von insgesamt 40.865 vollstationär durchgeführte Glaukomoperationen, darunter 14.471 (36 %) filtrierenden Glaukomoperationen (Trabekulektomien) im Jahr 2012 (Abb. 6 b), legt nahe, dass GDI zukünftig auch in Deutschland eine bedeutendere Rolle zukommen wird [65].

2.3 Glaukom-Drainage-Implantate – Stand der Technik

Umfassende Zusammenfassungen der Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft von GDI sind in der Literatur z.B. durch Lim *et al.* [17], Dietlein *et al.* [19], Schwartz *et al.* [18], Reinthal *et al.* [20] sowie durch Saheb und Ahmed [21] gegeben. Bereits 1907 erfolgten erste Versuche zur Behandlung des Glaukoms durch die extraokuläre Ableitung von Kammerwasser mittels Rosshaar durch eine Parazentese der Kornea [66]. Die erste translimbale Drainage von Kammerwasser in den Subkonjunktivalraum erfolgte 1912 durch Zorab [67] mit Hilfe eines Seidenfadens. Diese und ähnliche Ansätze unter Verwendung von Gold-, Tantal- oder Platin-Fäden sowie einfacher Röhrchen waren aufgrund der fehlenden Regelung der Drainage zur Vermeidung einer Hypotonie, aufgrund auftretender Fremdkörperreaktionen und insbesondere aufgrund des langfristigen Versagens der Drainage wenig erfolgreich [17].

Basierend auf der Hypothese, dass ein langfristiges Versagen der Drainage aufgrund fibrotischer Prozesse in der Wand des Filterkissens im Subkonjunktivalraum erfolgt, entwickelte Molteno 1969 das erste einer Reihe von GDI im sog. Schlauch-Platte-Design [68]. Dabei stellt ein Schlauch die Verbindung zwischen dem Einstrombereich in der Vorderkammer des Auges und dem Ausstrombereich im Subkonjunktivalraum dar, wobei der Schlauch im Ausstrombereich in eine an die Form der Sklera angepasste sowie an diese angenäherte Platte mündet. Durch den Schlauch wird ein Zugang zum Filterkissen im Ausstrombereich sichergestellt und die Platte am Boden des Filterkissens verhindert eine fibrosebedingte Reduktion der Drainagefläche [68]. Weitere bekannte Implantate im Schlauch-Platte-Design sind das KrupinTM GDI (1976), der White glaucoma pump shuntTM (1985), das BAERVELDT[®] GDI (1990), das AhmedTM GDI (1993) und das OptiMed GDI (1995) [17].

Eine Reihe neuer GDI-Entwicklungen distanzieren sich vom klassischen Schlauch-Platte-Design und streben eine Implantat-Miniaturisierung sowie einfachere, schnellere und atraumatischere MIGS-Verfahren an. Bekannte Vertreter dieser Mikroimplantate sind das 1998 entwickelte EX-PRESS[®] GDI (Optonol Ltd., Israel) [69], der 2001 erfundene SOLX[®] Goldshunt (SOLX, Inc., USA) [70], der 2002 von Spiegel *et al.* [71] erstmals klinisch untersuchte iStent[®] (Glaukos Corp., USA) (hier noch in einer frühen Bauart aus Silikon – 2007 erste klinische Untersuchung der aktuellen Titan-Version des Implantates [72, 73] – 2012 FDA Zulassung als erster Glaukomstent zur Verwendung in Kombination mit einer Kataraktchirurgie [74]), der 2012 vorgestellte HydrusTM Microstent (Ivantis, Inc., USA) [75] sowie der 2013 erstmals klinisch erprobte CyPass[®] Micro-Stent (Transcend Medical, Inc., USA) [76].

Eine inadäquate Kammerwasserdrainage, d.h. im Extremfall eine übermäßige Drainage, die eine okuläre Hypotonie bedingt bzw. eine fibrosebedingte Zunahme des Strömungswiderstandes mit zunehmender Implantationszeit, stellt die entscheidende Limitation aller GDI-Konzepte dar. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, sind in der Literatur verschiedene innovative Ventil-Konzepte zur Inhibition der okulären Hypotonie sowie innovative LDD-

Konzepte zur Inhibition der Fibrose beschrieben. Die folgenden Kapitel umfassen eine Darstellung des Standes der Technik von GDI der ersten Generation im Schlauch-Platte-Design, von MIGS als Implantate der zweiten Generation sowie von innovativen GDI-Konzepten.

2.3.1 Implantate der ersten Generation – Schlauch-Platte-Design

Die bekanntesten Implantate im sog. Schlauch-Platte-Design sind das Molteno[®] GDI (Molteno Ophthalmic Limited, Neuseeland), das Krupin[™] GDI (E. Benson Hood Laboratories Inc., USA), das BAERVELDT[®] GDI (Abbott Medical Optics, USA) und das Ahmed[™] GDI (New World Medical Inc., USA) (Abb. 7).

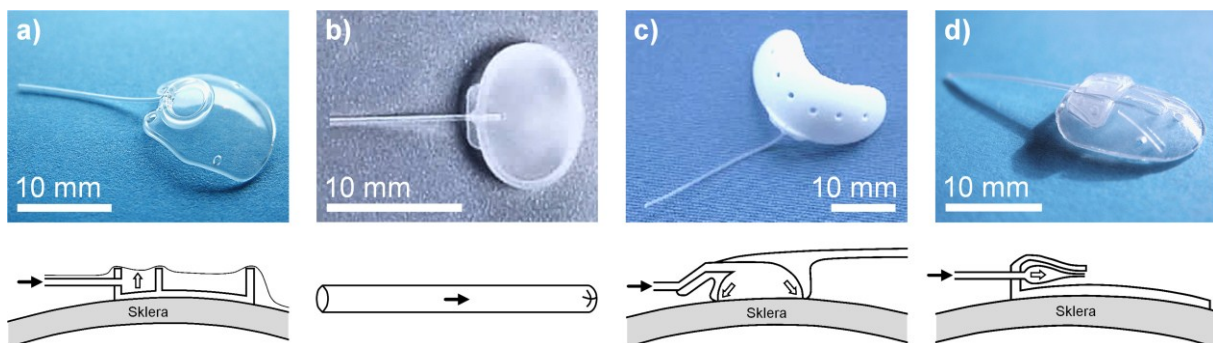


Abb. 7: GDI im Schlauch-Platte-Design – jeweils Makrofoto und Schema: **a)** Molteno[®] 3, **b)** Krupin[™] eye valve with disc, **c)** BAERVELDT[®] (425 mm²) und **d)** Ahmed[™] FP7; nach [17, 77, 78]

Diese Implantate bestehen aus einem Silikonschlauch, der das Kammerwasser aus der Vorderkammer des Auges in eine oder mehrere, im Subkonjunktivalraum platzierte, Silikon- oder Polypropylenplatten ableitet. Optionale Pars Plana Clips ermöglichen alternativ eine Drainage aus der Hinterkammer des Auges. Wesentliche Unterschiede zwischen den GDI bestehen bzgl. des Plattendesigns sowie technischer Lösungen zur Steuerung der Drainage (Tab. 3) [17, 18, 78]. Insbesondere in der frühen postoperativen Phase ist eine Steuerung bzw. Begrenzung der Drainage erforderlich, da die Ausbildung einer fibrovaskulären Filterkissenwand im Ausstrombereich des GDI, die den Haupt-Strömungswiderstand des künstlichen Abflussweges darstellt, einige Wochen in Anspruch nimmt [78, 79]. Hierzu sind sowohl das Krupin[™] eye valve with disc als auch das Ahmed[™] GDI mit einem Ventilmechanismus, mit einem vom Hersteller angegebenen Öffnungsdruck von 10 bis 12 mmHg (Krupin[™]) bzw. 8 bis 12 mmHg (Ahmed[™]), ausgestattet. Bei dem Krupin[™] GDI ist das Lumen des Drainageschlauches im distalen Bereich verschlossen und mit zwei kreuzförmig angeordneten Schlitten versehen. Der Ventilmechanismus des Ahmed[™] GDI besteht aus zwei aufeinander aufliegenden Silikonmembranen in einer trapezförmigen Kammer, die bei steigender Druckdifferenz zunehmend voneinander separiert werden und schließlich bei Überschreiten des Ventil-Öffnungsdruckes ein Strömungslumen freigeben (Abb. 7 b, d) [17, 18, 78–82].

Die Platten des Molteno[®] bzw. BAERVELDT[®] GDI besitzen zur Begrenzung der Kammerwasserdrainage in der frühen postoperativen Phase eine im Vergleich zur gesamten Platte kleine Vorkammer, die jeweils durch die Konjunktiva bzw. die Sklera begrenzt wird (Abb.

7 a, c). Die notwendige Druckdifferenz zum Abheben der Konjunktiva vom Molteno® GDI bzw. zum Abheben des BAERVELDT® GDI von der Sklera soll einer Hypotonie entgegenwirken, ist jedoch in der Praxis kaum mit reproduzierbaren Ergebnissen zu realisieren [17, 78].

Tab. 3: Design verschiedener Schlauch-Platte GDI [17, 18, 78]

GDI	Schlauch		Platte			Ventil
	Material	Innen-/ Außen-durchmesser [mm]	Material	Dicke [mm]	Oberfläche ¹⁾ [mm ²]	
Molteno®	Silikon	0,34 / 0,64	Polypropylen	1,65	134 - 268	-
Krupin™	Silikon	0,38 / 0,58	Silikon	1,75	180	Schlitz-ventil
BAERVELDT®	Silikon	0,30 / 0,63	Silikon	0,84	200 - 500	-
Ahmed™	Silikon	0,30 / 0,63	Polypropylen (Modelle S3, S2, B1)	1,90	96 - 364	Membran-ventil
			Silikon (Modelle FP8, FP7, FX1)		96 - 364	

¹⁾ Je nach Plattengröße bzw. Ausführung mit einer oder mehreren Platten

Implantationstechnik von GDI im Schlauch-Platte-Design

Die mikrochirurgische Implantationstechnik von Schlauch-Platte-Implantaten ist in Abb. 8 am Beispiel des Ahmed GDI dargestellt. Da das Ahmed GDI einen Ventilmechanismus zur Steuerung der Drainage aufweist und damit die Gefahr einer postoperativen Hypotonie minimiert, ist eine Ein-Schritt-Implantation möglich. Im Unterschied hierzu ist bei Implantaten ohne Ventil u.U. eine Zwei-Schritt-Implantation erforderlich. Hierbei erfolgt in einem ersten Eingriff die Implantation der Platte unter die Konjunktiva und erst 2 bis 6 Wochen danach die Implantation des Schlauches in die Vorderkammer des Auges. Alternativ besteht die Möglichkeit des vollständigen oder partiellen Verschlusses des Schlauches mit resorbierbarem oder nicht resorbierbarem Nahtmaterial. Eine zufriedenstellende Steuerung der Drainage wird durch keine der Ventil-Alternativen erreicht [17, 83, 84].

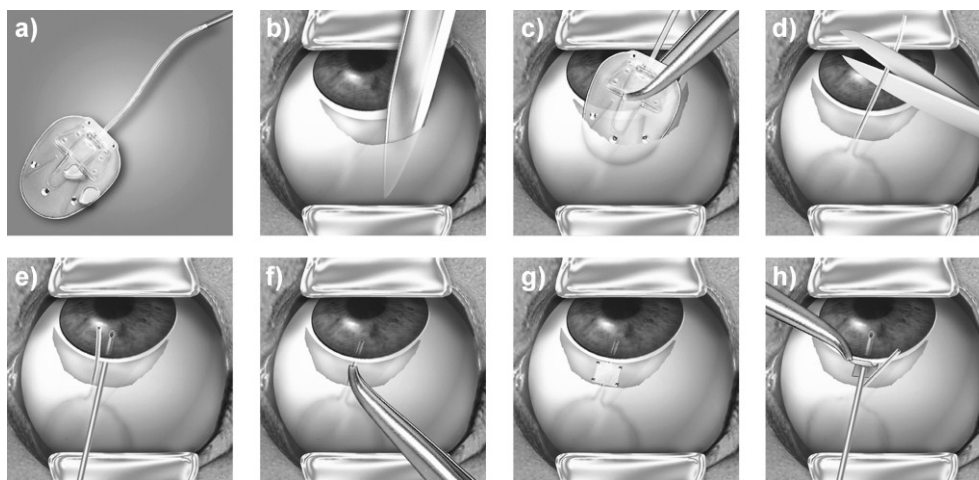


Abb. 8: Implantationstechnik von GDI im Schlauch-Platte-Design: **a)** Durchspülen GDI (steriles Wasser, stumpfe 26 G Kanüle), **b)** Eröffnung Konjunktiva, **c)** Implantation Platte und Fixierung mit Nahtmaterial, **d)** Kürzung Schlauch, **e)** Parazentese (scharfe 23 G Kanüle), **f)** Implantation Schlauch in Vorderkammer, **g)** Abdeckung Schlauch z.B. mit konservierter Spendersklera und Schließen der Bindehaut; **h)** alternativ zu g kann vor Parazentese Skleralplatte zur späteren Abdeckung des Schlauches präpariert werden; nach [85]

Klinische Studien mit GDI im Schlauch-Platte-Design

In der Literatur existiert eine Vielzahl klinischer Studien, die den Therapieerfolg der als Goldstandard der konventionellen perforierenden chirurgischen Glaukomtherapie geltenden Trabekulektomie mit dem Einsatz alloplastischer GDI im Schlauch-Platte-Design bzw. verschiedener GDI im Schlauch-Platte-Design untereinander vergleicht. Tab. 4 gibt einen Überblick über wesentliche Arbeiten. Die Definition des Therapieerfolges variiert je nach Autor geringfügig, i.d.R. wird jedoch ein IOD im Bereich von 6 bis 21 mmHg bei gleicher oder geringerer Medikation als vor dem Eingriff angestrebt. Eine fortschreitende Visusverschlechterung, die Notwendigkeit erneuter chirurgischer Eingriffe oder ernsthafte Komplikationen stellen i.d.R. Kriterien für einen Misserfolg dar. Während die nach Kaplan-Meier kumulierte 1-Jahres-Erfolgsrate von GDI i.d.R. im Bereich von 80 % liegt, nimmt die Erfolgsrate mit zunehmender Zeit um ca. 10 % pro Jahr stetig ab. Nach drei und mehr Jahren liegt die Erfolgswahrscheinlichkeit i.d.R. nur noch im Bereich von 60 %. Vergleiche von GDI verschiedener Hersteller untereinander zeigen teilweise signifikante Unterschiede in Bezug auf den Therapieerfolg. GDI ohne Ventilmechanismus wie das Molteno® oder BAERVELDT® Implantat sind tendenziell mit einem langfristig niedrigeren IOD, andererseits aber auch tendenziell häufiger mit hypotonie-basierten Komplikationen assoziiert im Vergleich zu GDI mit Ventilmechanismus, wie das Krupin™ oder Ahmed™ Implantat [26, 28–34]. Verglichen mit der Trabekulektomie weisen GDI ähnliche oder höhere Erfolgsraten auf [11, 83, 86, 87].

Hauptgründe für das Scheitern der Glaukomtherapie mit konventionellen GDI im Schlauch-Platte-Design stellen eine inadäquate IOD-Senkung, eine Visusverschlechterung oder schwerwiegende Komplikationen dar. Häufig beschriebene Komplikationen sind in Tab. 5 zusammengefasst. Unabhängig vom Implantattyp treten in ca. 50 % der Fälle Komplikationen auf [22–27]. Insbesondere in der frühen postoperativen Phase stellt die Hypotonie eine gefürchtete Komplikation dar, die ihrerseits die Gefahr von Flüssigkeitsansammlungen im Suprachoroidalraum, einer Abhebung der Choroidea und im Extremfall einer Abhebung der Retina beinhaltet. Als Spätkomplikation ist insbesondere die Abkapselung der Drainageplatte zu nennen, die mit einer inadäquaten IOD-Senkung assoziiert ist. Daneben steigt mit fortschreitender Implantationszeit die Gefahr einer Erosion des Schlauches oder der Drainageplatte durch die Kornea bzw. durch die Konjunktiva, was zu Folgekomplikationen wie einer Endophthalmitis führen kann. Weiterhin treten häufig Kornea-assoziierte Komplikationen wie korneale Dekompensation oder korneale Ödeme auf. Bedingt durch die groß dimensionierten Drainageplatten von Schlauch-Platte-GDI bzw. durch die invasive Implantationstechnik treten auch Fälle von Motilitätsstörungen und Strabismus auf.

Tab. 4: Kumulative Erfolgswahrscheinlichkeit der Glaukomtherapie mit den kommerziellen GDI Molteno[®], KrupinTM, BAERVELDT[®] und AhmedTM; Vergleich z.T. untereinander bzw. mit Trabekulektomie (Trab.)

Quelle		Jahr	Implantat(e) ¹⁾	n	Kumulative Erfolgs- wahrscheinlichkeit [%]	
					1 Jahr	() Jahre
Heuer <i>et al.</i>	[88]	1992	Molteno [®] (SP vs. DP)	132	55 vs. 86	46 vs.71 (2 a)
Mermoud <i>et al.</i>	[89]	1993	Molteno [®]	60	62	10 (5 a)
Välimäki	[22]	1998	Molteno [®]	87	90	50 (4,5 a)
Broadway <i>et al.</i>	[90]	2001	Molteno [®] (SP und DP)	119	80	35 (10 a)
Ayyala	[28]	2002	Molteno [®] (DP) vs. Ahmed TM	60	73 vs. 60	56 vs. 50 (2 a)
Molteno <i>et al.</i>	[83]	2004	Molteno [®] (SP und DP) vs. Trab.	139	100 vs. 98	100 vs. 73 (10 a)
Leong <i>et al.</i>	[91]	2006	Molteno [®]	35	70	54 (5 a)
Woodcock <i>et al.</i>	[92]	2008	Molteno [®]	162	72	46 (10 a)
Vuori	[93]	2010	Molteno [®]	30	97	85 (4 a)
Freedman <i>et al.</i>	[94]	2011	Molteno [®] vs. Molteno [®] 3	44	94 vs. 89	71 vs. 89 (3 a)
Välimäki	[23]	2012	Molteno [®] 3	40	71	-
Välimäki <i>et al.</i>	[95]	2014	Molteno [®] 3	106	97	91 (3 a)
Fellenbaum <i>et al.</i>	[96]	1994	Krupin TM	25	66	-
Krupin <i>et al.</i>	[82]	1994	Krupin TM	50	80	-
Mastropasqua <i>et al.</i>	[97]	1996	Krupin TM	28	89	34 (5 a)
Taglia <i>et al.</i>	[29]	2002	Krupin TM vs. Molteno [®] (DP) vs. Ahmed TM	53	39 vs. 80 vs. 35	31 vs. 60 vs. 35 (1,5 a)
Lloyd <i>et al.</i>	[98]	1994	BAERVELDT [®] 350 mm ² vs. 500 mm ²	73	93 vs. 93	93 vs. 88 (1,5 a)
Siegner <i>et al.</i>	[24]	1995	BAERVELDT [®]	103	63	60 (2 a)
Syed <i>et al.</i>	[30]	2004	BAERVELDT [®] vs. Ahmed TM	64	66 vs. 66	-
Rolim de Moura <i>et al.</i>	[25]	2005	BAERVELDT [®]	48	90	58 (4 a)
WuDunn <i>et al.</i>	[99]	2006	BAERVELDT [®]	108	88	79 (2 a)
Gedde <i>et al.</i>	[11]	2012	BAERVELDT [®] vs. Trab.	212	96 vs. 85	70 vs. 53 (5 a)
Coleman <i>et al.</i>	[100]	1995	Ahmed TM	60	78	-
Ayyala <i>et al.</i>	[101]	1998	Ahmed TM	85	77	-
Topouzis <i>et al.</i>	[102]	1999	Ahmed TM	60	76	45 (5 a)
Huang <i>et al.</i>	[27]	1999	Ahmed TM	159	87	68 (3 a)
Wilson <i>et al.</i>	[86]	2000	Ahmed TM vs. Trab.	117	88 vs. 84	-
Djodeyre <i>et al.</i>	[103]	2001	Ahmed TM	35	70	64 (2 a)
Wilson <i>et al.</i>	[87]	2003	Ahmed TM S-2 vs. Trab.	123	88 vs. 93	70 vs. 68 (4 a)
Hinkle <i>et al.</i>	[104]	2007	Ahmed TM S-2 vs. FP7	51	81 vs. 96	-
Tran <i>et al.</i>	[105]	2009	Ahmed TM (S-2 und FP7) vs. Trab.	166	71 vs. 80	36 vs. 48 (5 a)
Wishart <i>et al.</i>	[106]	2010	Ahmed TM (S-2 und FP7)	94	88	63 (4 a)
Nassiri <i>et al.</i>	[31]	2010	Ahmed TM FP7 vs. Mol- teno [®]	92	93 vs. 88	84 vs. 82 (2 a)
Budenz <i>et al.</i>	[32]	2011	Ahmed TM FP7 vs. BAERVELDT [®]	276	84 vs. 86	-
Christakis <i>et al.</i>	[34]	2011	Ahmed TM FP7 vs. BAERVELDT [®]	238	72 vs. 79	-
Christakis <i>et al.</i>	[26]	2013	Ahmed TM FP7 vs. BAERVELDT [®]	238	-	61 vs. 71 (3 a)
Barton <i>et al.</i>	[33]	2014	Ahmed TM FP7 vs. BAERVELDT [®]	276	-	69 vs. 68 (3 a)

¹⁾ I.d.R. single plate Ausführung (SP), andernfalls double plate Ausführung (DP) kenntlich gemacht

Tab. 5: Zusammenfassung prozentualer Komplikationsraten kommerzieller GDI im Schlauch-Platte-Design; Mittelwert \pm Standardabweichung

Komplikationsrate [%]	Molteno® [22, 23, 29, 31, 89–95]	Krupin™ [29, 82, 96, 97]	BAERVELDT® [11, 24–26, 32, 98, 99]	Ahmed™ [26, 27, 29, 31, 32, 86, 87, 100, 102–106]
Hypotonie	12 \pm 7	40 \pm 16	13 \pm 14	11 \pm 14
Flache Vorderkammer	7 \pm 3	26 \pm 25	9 \pm 8	14 \pm 8
Fluid-Ansammlung im Suprachoroidalraum	11 \pm 3	21 \pm 6	15 \pm 10	13 \pm 7
Suprachoroidale Blutung	3 \pm 1	6 \pm 7	2 \pm 1	1 \pm 1
Glaskörperblutung	1	k.A.	5 \pm 3	4 \pm 5
Abhebung Choroidea	11 \pm 5	34	4 \pm 1	14 \pm 7
Abhebung Retina	3 \pm 2	k.A.	4 \pm 3	2 \pm 1
Motilitätsstörungen / Strabismus	3	12	12 \pm 7	4 \pm 2
Abkapselung Sickerkissen	6 \pm 4	23 \pm 29	3	7 \pm 5
Verschluss Schlauch	5 \pm 2	13 \pm 11	9 \pm 3	6 \pm 5
Erosion GDI	4 \pm 2	6 \pm 2	2 \pm 1	3 \pm 2
Uveitis	5 \pm 3	21 \pm 4	11 \pm 4	k.A.
Endophthalmitis	4 \pm 0	1 \pm 1	1 \pm 1	1 \pm 1
Dekompensation Kornea	6 \pm 6	0	18	8 \pm 10
Korneaödem	3	k.A.	13 \pm 6	13 \pm 7
Hyphaema	8 \pm 7	k.A.	11 \pm 8	11 \pm 6
Katarakt	10 \pm 6	7	15 \pm 10	7 \pm 6

2.3.2 Implantate der zweiten Generation – mikroinvasive Glaukomchirurgie

Die bekanntesten Mikro-Drainageimplantate zur Glaukomtherapie sind das EX-PRESS® GDI (Optonol Ltd., Israel), der SOLX® Goldshunt (SOLX, Inc., USA), der iStent® (Glaukos Corp., USA) sowie der CyPass® Micro-Stent (Transcend Medical, Inc., USA) (Abb. 9). Neben diesen GDI, die eine Kammerwasserdrainage in den Subkonjunktivalraum (EX-PRESS®), den Suprachoroidalraum (SOLX®, CyPass®) bzw. in den Schlemm-Kanal (iStent®) ermöglichen, befinden sich zurzeit weitere Implantate wie der XEN® Gel Stent (AqueSys, Inc., USA) sowie der InnFocus Microshunt™ (InnFocus Inc., USA) zur subkonjunktivalen Drainage, der iStent® supra (Glaukos Corp., USA) zur suprachoroidalen Drainage und der Hydrus™ Microstent (Ivantis, Inc., USA) zur Drainage in den Schlemm-Kanal in der Entwicklung [21, 107, 108].

Die bekanntesten vier Vertreter der Mikro-Drainageimplantate, die in Abb. 9 dargestellt sind, unterscheiden sich in Bezug auf Material und Design grundlegend (Tab. 6). Das EX-PRESS® GDI aus Edelstahl stellt eine Art Hohl Nagel dar und wird von außen i.d.R. unter eine Skleralamelle implantiert. Eine Fußplatte in Kombination mit einem Widerhaken soll eine sichere Fixierung in der Sklera ermöglichen. Neben der axialen existieren zusätzliche radiale Einstromöffnungen. Zur Inhibition einer Hypotonie befindet sich im Lumen des Implantates ein Querstift als zusätzlicher Strömungswiderstand [20, 109–111]. Als ältestes Mikro-Drainageimplantat zur Glaukomtherapie wurden im ersten Jahrzehnt des 21. Jahrhunderts weltweit

ca. 60.000 EX-PRESS® Implantationen durchgeführt [110]. Das SOLX® GDI aus Gold besitzt keine zylindrische, sondern eine flache Form mit rechteckigem Querschnitt. Bohrungen im distalen Bereich dienen zur Fixierung im Suprachoroidalraum mittels chirurgischen Nahtmaterials. Im Ein- bzw. Ausstrombereich des Implantates ermöglichen insgesamt 200 Bohrungen mit Durchmessern von 50 µm bis 300 µm eine Passage des Kammerwassers. Den Haupt-Strömungswiderstand der Drainage stellen die neun offenen der insgesamt 19 parallel angeordneten Mikrokanäle im Inneren des Implantates dar [112].

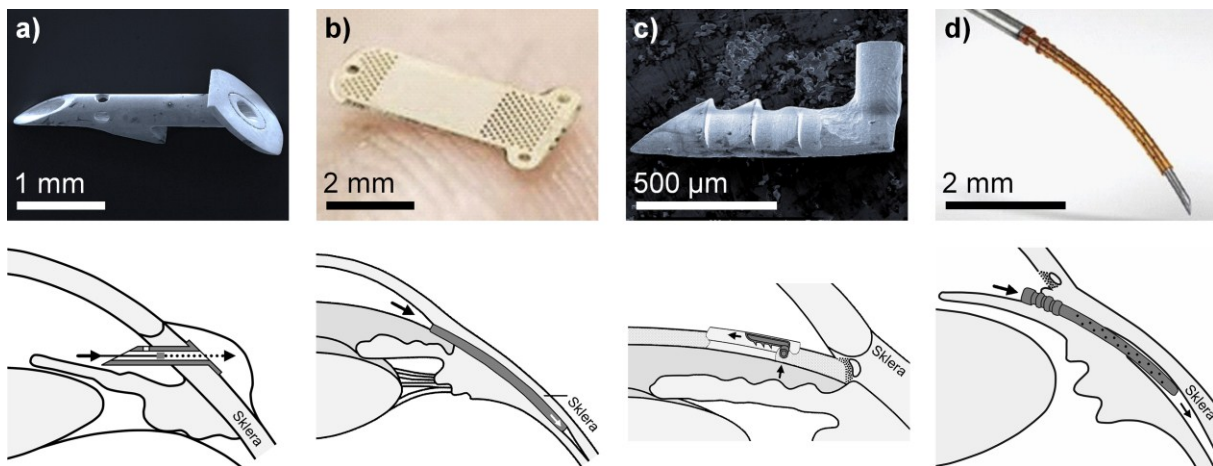


Abb. 9: Mikro-Drainageimplantate zur Glaukomtherapie – jeweils Foto (Rasterelektronenmikroskopie/Makrofoto) und Schema: **a)** EX-PRESS® R-200, **b)** SOLX®, **c)** iStent® Trabecular Micro-Bypass Stent und **d)** CyPass® Micro-Stent; nach [20, 21, 76, 113, 114]

Der iStent® Trabecular Micro-Bypass Stent aus mit Heparin beschichtetem Titan besitzt eine L-Form mit einem röhrenförmigen, 250 µm langen Einstrombereich und einem um 90° gedrehten, entlang der Längsachse halb aufgeschnittenen Rohr als Ausstrombereich. Die Schnittebene des Rohres im Ausstrombereich ist gegenüber dem Rohr im Einstrombereich um 40° geneigt. Drei Widerhaken dienen zur Fixierung im Schlemm-Kanal. Aufgrund der asymmetrischen Bauart sind Implantate für das linke und rechte Auge erhältlich [115, 116]. Der CyPass® Micro-Stent aus Polyimid besitzt ein röhrenförmiges Design mit einer Reihe von Bohrungen mit einem Durchmesser von 76 µm durch die Rohr-Wand im distalen sowie Retentionsringen zur Fixierung im proximalen Bereich [117, 118].

Tab. 6: Design verschiedener Mikro-Drainageimplantate [109–112, 115–118]

GDI	Material	Dimension [mm]	Lumen		Besonderheit
			Anzahl	Größe [µm]	
EX-PRESS®					
P-Modell	Edelstahl	2,64 x 0,4	1	Ø 50 oder 200	Querstift als Flusswiderstand im Lumen
R-Modell		2,96 x 0,4			
T-Modell		2,42 x 0,4			
SOLX®	24-K medical-grade (99,95 %) Gold	5,2 x 3,2 x 0,044	19 (9 offen)	24 x 50	-
iStent®					
Trabecular Micro- Bypass Stent	Titan (Ti 6Al-4V ELI)	1 x 0,33	1	120	Modell für re. und li. Auge
Inject-Modell		0,36 x 0,23	1	k.A. (ca. 70 µm)	-
CyPass®	Polyimid	3,35 x 0,51	1	310	-

Implantationstechnik von GDI der zweiten Generation

Reale MIGS-Implantate, die *ab interno* (ausgehend vom Inneren des Auges über einen Zugang in die Vorderkammer) und ohne zusätzliche mikrochirurgische Eingriffe am Äußeren des Auges implantiert werden, sind die verschiedenen iStent® Modelle, der CyPass® Micro-Stent, der XEN® Gel Stent sowie der Hydrus™ Microstent. Die Implantation der GDI EX-PRESS®, SOLX®, und InnFocus Microshunt™ erfordern jeweils einen mikrochirurgischen Eingriff am Äußeren des Auges, vergleichbar mit der Implantationstechnik klassischer Schlauch-Platte-GDI. Die unterschiedlichen Implantationstechniken sind in der Abb. 10 beispielhaft anhand des EX-PRESS® GDI und des CyPass® Micro-Stents gegenübergestellt.

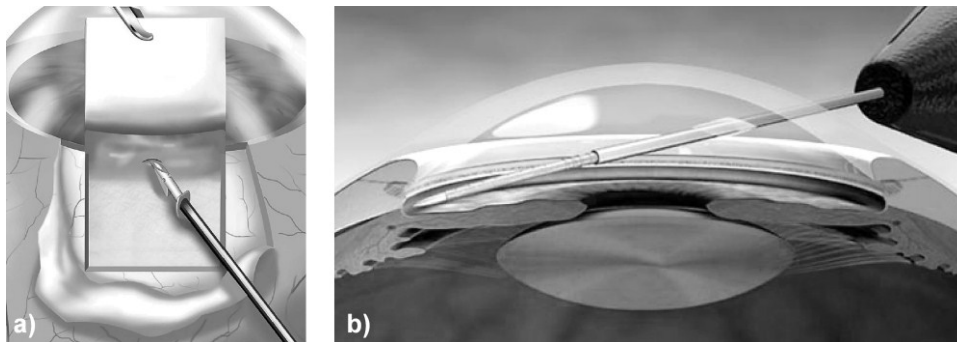


Abb. 10: Implantationstechnik von Mikro-Drainageimplantaten zur Glaukomtherapie am Beispiel des EX-PRESS® GDI (a) sowie des CyPass® Micro-Stents (b): a) Implantation des EX-PRESS® GDI unter eine Skleralamelle vergleichbar mit Schlauch-Platte-GDI ausgehend vom Äußeren des Auges; b) MIGS: *ab interno* Implantation eines CyPass® Micro-Stents [119, 120]

Klinische Studien mit GDI der zweiten Generation

In der Literatur existieren wenige klinische Studien, die den kurz- und insbesondere den langfristigen Therapieerfolg von GDI der zweiten Generation untersuchen, Tab. 7 zeigt wesentliche Arbeiten. Die Definition des Therapieerfolges variiert je nach Autor geringfügig. I.d.R. wird das Erreichen eines IOD im Bereich von 5 bis 21 mmHg unabhängig davon, ob die Gabe drucksenkender Medikamente erforderlich ist oder nicht, als Erfolg definiert. Eine fortschreitende Visusverschlechterung, die Notwendigkeit erneuter chirurgischer Eingriffe oder ernsthafte Komplikationen stellen i.d.R. Kriterien für einen Misserfolg dar. Während die nach Kaplan-Meier kumulierte 1-Jahres Erfolgsrate der GDI EX-PRESS®, SOLX®, iStent® sowie CyPass® ca. 90 %, 60 %, 80 % sowie 80 % beträgt, nimmt die Erfolgsrate mit zunehmender Zeit i.d.R. stetig ab. Nach zwei und mehr Jahren liegt die Erfolgswahrscheinlichkeit der vier GDI noch bei ca. 80 %, 40 %, 50 % sowie 80 %. Vergleichende Studien mit GDI verschiedener Hersteller existieren nicht. Mit der Trabekulektomie vergleichende Studien liegen lediglich für das EX-PRESS® GDI vor. Hier werden ähnliche Erfolgsraten erzielt [121–126].

Hauptgründe für das Scheitern von Mikro-Drainageimplantaten stellen eine inadäquate IOD-Senkung oder schwerwiegenden Komplikationen dar. Häufig beschriebene Komplikationen sind in Tab. 8 zusammengefasst. Tendenziell treten im Vergleich zu Schlauch-Platte-GDI seltener Komplikationen auf, was evtl. auf die geringere Invasivität der Implantation und auf

die geringere Implantatgröße zurückzuführen ist. Die Anzahl der zugrundeliegenden klinischen Studien sowie deren Dauer sind im Vergleich zum umfangreichen Studienmaterial zu Schlauch-Platte-GDI gering, so dass sich dieser Trend zukünftig noch relativieren kann.

Tab. 7: Kumulative Erfolgswahrscheinlichkeit der Glaukomtherapie mit den kommerziellen GDI EX-PRESS[®], SOLX[®], iStent[®] und CyPass[®]; Vergleich z.T. mit Trabekulektomie (Trab.)

Quelle	Jahr	Implantat(e)	n	Kumulative Erfolgswahrscheinlichkeit [%]	
				1 Jahr	() Jahre
Traverso <i>et al.</i>	[114]	2005 EX-PRESS [®] R50	26	-	90 (2 a)
Maris <i>et al.</i>	[121]	2007 EX-PRESS [®] R50 vs. Trab.	100	86 vs. 92	-
Kanner <i>et al.</i>	[127]	2009 EX-PRESS [®] T50, R50, X50	231	97	95 (3 a)
de Jong <i>et al.</i>	[122]	2009 EX-PRESS [®] vs. Trab.	80	86 vs. 83	-
de Feo <i>et al.</i>	[128]	2009 EX-PRESS [®] X200	37	73	73 (2 a)
Lankaranian <i>et al.</i>	[109]	2011 EX-PRESS [®] R50, T50	100	90	84 (3 a)
Good <i>et al.</i>	[123]	2011 EX-PRESS [®] P50 vs. Trab.	70	-	83 vs 83 (2⅓ a)
Salim <i>et al.</i>	[129]	2012 EX-PRESS [®] P50	79	89	82 (2¾ a)
Seider <i>et al.</i>	[130]	2012 EX-PRESS [®] R50, X50 vs. Trab.	93	91 vs. 85	-
Wagschal <i>et al.</i>	[124]	2013 EX-PRESS [®] vs. Trab.	64	90 vs. 83	-
Netland <i>et al.</i>	[125]	2014 EX-PRESS [®] P50 vs. Trab.	120	90 vs. 87	83 vs 79 (2 a)
Moisseiev <i>et al.</i>	[126]	2014 EX-PRESS [®] P200 vs. Trab.	100	85 vs. 87	-
Melamed <i>et al.</i>	[112]	2009 SOLX [®]	38	79	-
Figus <i>et al.</i>	[131]	2011 SOLX [®]	55	77	76 (2 a)
Hueber <i>et al.</i>	[132]	2013 SOLX [®]	31	29	10 (2 a)
Samuelson <i>et al.</i>	[116]	2011 iStent [®]	117	72	-
Craven <i>et al.</i>	[115]	2012 iStent [®]	116	-	61 (2 a)
Arriola-Villalobos	[133]	2012 iStent [®]	19	-	42 (5 a)
Arriola-Villalobos	[134]	2013 iStent [®] inject GTS400	20	75	-
Voskanyan <i>et al.</i>	[135]	2014 iStent [®] inject GTS400	99	81	-
Fea <i>et al.</i>	[136]	2014 iStent [®] inject GTS400	94	93	-
Höh <i>et al.</i>	[117]	2014 CyPass [®]	136	83	77 (2 a)

Tab. 8: Zusammenfassung prozentualer Komplikationsraten kommerzieller Mikroimplantate zur Glaukomtherapie; Mittelwert ± Standardabweichung

Komplikationsrate [%]	EX-PRESS [®] [109, 114, 121–130]	SOLX [®] [112, 132]	iStent [®] [115, 116, 133–135]	CyPass [®] [117]
Hypotonie	20 ± 17	k.A.	0 ± 0	15
Flache Vorderkammer	8 ± 10	k.A.	k.A.	k.A.
Leckage am Filterkissen	8 ± 10	k.A.	k.A.	k.A.
Fluid-Ansammlung im Suprachoroidalraum	13 ± 14	k.A.	0 ± 0	k.A.
Subkonjunktivale Blutung	k.A.	k.A.	2 ± 1	k.A.
Abhebung Choroidea	10 ± 10	11	k.A.	k.A.
Abhebung Retina	k.A.	2 ± 1	k.A.	k.A.
Verschluss GDI	2 ± 1	k.A.	4 ± 1	4
Dislokation GDI	2 ± 3	k.A.	2 ± 1	1
Erosion GDI	4 ± 6	3	k.A.	k.A.
Inflammationen	1 ± 1	k.A.	1	4
Korneaödem	k.A.	4	k.A.	1
Hyphaema	4 ± 4	19 ± 4	k.A.	2

2.3.3 Innovative Implantat-Konzepte – Local-Drug-Delivery, Biodegradation und Ventilmechanismen zur Steuerung des Strömungswiderstandes

Die Narbenbildung stellt den Hauptgrund für das Versagen der Drainage sowohl nach einer konventionellen chirurgischen Glaukomoperation (Trabekulektomie) als auch nach dem Einsatz von GDI dar [35]. Zur Vermeidung der Narbenbildung ist ein Verständnis der grundlegenden Mechanismen der Wundheilung erforderlich. Die fünf wesentlichen, sich überschneidenden Phasen der Wundheilung sind in Abb. 11 dargestellt.

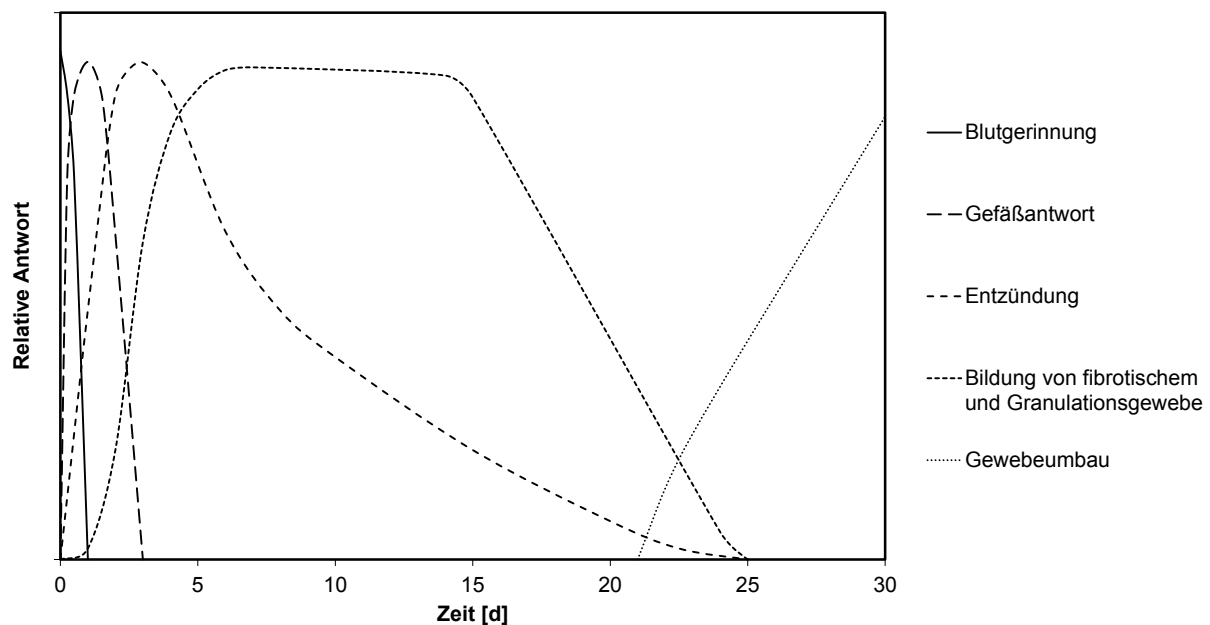


Abb. 11: Phasen der Wundheilung; nach [35]

Unmittelbar nach dem Eingriff am Auge kommt es zur Blutgerinnung, wodurch Entzündungszellen (z.B. neutrophile Granulozyten, Makrophagen) angelockt werden. Diese Entzündungszellen setzen ihrerseits Wachstumsfaktoren (z.B. TGF- β (engl. Transforming growth factor), FGF (engl. Fibroblast growth factor)) frei, die den Prozess der Wundheilung beeinflussen. Es folgt eine Entzündungsphase in Verbindung mit einer re-Epithelialisierung und der Bildung von Granulationsgewebe. Aktivierte Fibroblasten produzieren extrazelluläre Matrix als Grundlage für die beginnende Gefäßneubildung und den Gewebeumbau. Das Ergebnis der Wundheilung, d.h. die Wiederherstellung der ursprünglichen Gewebsarchitektur im günstigsten bzw. Narbenbildung im ungünstigsten Fall, ist maßgeblich vom Grad der Gewebsschädigung während des Eingriffes sowie vom Grad und der Dauer der Entzündungsphase abhängig [35].

Local-Drug-Delivery Konzepte für GDI

Die Suche nach effektiven, spezifisch in den Prozess der Wundheilung eingreifenden Pharmaka ohne toxische Nebenwirkungen bzw. die Suche nach geeigneten Applikationsformen besitzt einen großen Stellenwert in der Entwicklung innovativer GDI bzw. GDI-Implantationsverfahren. In der Literatur gibt es eine Vielzahl von Arbeiten, die eine einmalige

Applikation der klassischen, auch im Rahmen der Trabekulektomie angewandten, antifibrotisch wirkenden Pharmaka MMC und 5-FU im Rahmen der Implantation von GDI bzw. deren wiederholte postoperative lokale Injektion beschreiben. Dieser Einsatz der Pharmaka in Verbindung mit AhmedTM, Molteno[®] oder BAERVELDT[®] GDI ist insbesondere bei Patienten mit einem geringen Risiko für Vernarbung kritisch zu beurteilen, da i.d.R. kein signifikant niedrigerer postoperativer IOD erzielt wird, hingegen Nebenwirkungen wie die postoperative Hypotonie z.T. signifikant häufiger auftreten [137–141]. Die kontrollierte, lokale Freisetzung antifibrotisch wirkender Pharmaka aus einem LDD-System bietet im Vergleich zu dem beschriebenen Ansatz Vorteile, da die zeitliche Pharmakafreisetzung exakt an die entsprechenden Phasen der Wundheilung anzupassen und eine präzise Dosierung zu gewährleisten ist, der Patient geschont und das Infektionsrisiko minimiert wird. In der Vergangenheit wurden hierzu verschiedene Ansätze zur positiven Beeinflussung der Wundheilung durch die Kombination eines GDI mit einem LDD-Element verfolgt.

Kiremitçi-Gümüşderelioglu *et al.* kombinierten einen Silikon-Drainageschlauch mit einem Poy(2-hydroxyethyl Methacrylat) (P[HEMA])-basierten LDD-Element zur lokalen Freisetzung verschiedener Pharmaka, wie z.B. MMC. Pharmakonfreisetzungsuntersuchungen *in vitro* zeigten eine kontinuierliche MMC-Freisetzung über einen Zeitraum von zwei Monaten. Die entwickelten GDI wurden weiterhin tierexperimentell *in vivo* in einem Hundemodell untersucht. Hierbei zeigte sich über den gesamten Versuchszeitraum von drei Monaten eine signifikante Senkung des IOD in den behandelten im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollaugen von ca. 4,2 mmHg. Histologische Untersuchungen zeigten bei den MMC-freisetzenden GDI im Gegensatz zur Kontrollgruppe ohne MMC keine Anzeichen einer Entzündung und eine dünne fibröse Kapsel [36].

Jacob *et al.* modifizierten BAERVELDT[®] GDI (BG103, Iovision Inc., USA) mit einem 5-FU-freisetzenden, biodegradierbaren Kollagen-Pfropfen, der im posterioren Ende des Drainageschlauches positioniert wurde. Die Pharmakonfreisetzung aus dem Kollagen-Pfropfen erfolgt über einen Zeitraum von 14 Tagen und nach 17 Tagen ist die Degradation des Pfropfens abgeschlossen. Die modifizierten GDI wurden in tierexperimentellen *in vivo* Untersuchungen im Tiermodell Kaninchen im Hinblick auf die IOD-Senkung evaluiert. Histologische bzw. immunhistochemische Untersuchungen explantierter Bulbi gaben Aufschluss hinsichtlich der Beeinflussung der Dicke der fibrösen Kapsel bzw. der Makrophageninfiltration und Kollagenmenge im Bereich der GDI-Sickerplatte. Im Vergleich zu den jeweils unbehandelten Kontrollaugen kommt es in den behandelten Augen zu einer signifikanten postoperativen IOD-Senkung für 13 Wochen (modifizierte BAERVELDT[®] GDI) bzw. für 7 Wochen (unmodifizierte BAERVELDT[®] GDI), wobei der IOD in beiden Gruppen zum Versuchsende nach 6 Monaten wieder dem präoperativen Wert entspricht. In der Versuchsgruppe mit modifizierten BAERVELDT[®] GDI wurde die Dicke der fibrösen Kapsel im anterioren Bereich im Vergleich

zur Kontrollgruppe signifikant um 22 % reduziert. Hinsichtlich der Makrophageninfiltration lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen vor. Die Kollagendichte im Bereich unmodifizierter Implantate war signifikant höher [37].

Sahiner *et al.* kombinierten ein AhmedTM Implantat (Modell FP7, New World Medical Inc., USA) mit einem Poy(2-hydroxyethyl Methacrylat) (P[HEMA])-basierten LDD-Element zur langsamen, lokalen Freisetzung des Pharmakons MMC. *In vivo* Untersuchungen im Tierrmodell Kaninchen zeigten eine signifikante Reduktion der Dicke der fibrösen Kapsel um bis zu 69,6 % sowie der Entzündungsreaktion im Bereich des Filterkissens um die Sickerplatte des mit dem LDD-Element kombinierten AhmedTM Implantates im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne LDD-Funktion [38].

Ponnusamy *et al.* stellten eine biodegradierbare, Polylactid-co-Glycolid (PLGA)-basierte Beschichtung zur Modifikation von AhmedTM Implantaten vor. Das vorgestellte LDD-System weist eine Basisschicht mit dem inkorporierten Pharmakon 5-FU und eine Deckschicht mit dem Pharmakon MMC auf. *In vitro* Pharmakafreisetzungsuntersuchungen zeigten eine um drei bis fünf Tage verzögerte Freisetzung des 5-FU, gefolgt von einer kontinuierlichen Freisetzung über einen Zeitraum von zehn Tagen, was eine Inhibition der Proliferation von Fibroblasten in der entsprechenden kritischen Phase der Wundheilung nach dem Eingriff ermöglichen soll. Das MMC der Deckschicht sollte hingegen in der initialen Freisetzungsphase, unmittelbar nach dem Eingriff wirksam werden und einer übermäßigen Infiltration von Immunzellen entgegenwirken [39].

Biodegradierbare Materialien für GDI

Neben den beschriebenen Anwendungen biodegradierbarer Materialien im Bereich der LDD-Systeme wurden diese auch zur Inhibition der postoperativen Hypotonie vorgestellt. Die Hypotonie stellt generell ein Problem aller GDI ohne Ventilmechanismus dar und tritt insbesondere in der frühen postoperativen Phase auf, da die Bildung einer fibrotischen Kapsel, die den Haupt-Strömungswiderstand der Drainage darstellt, vier bis sechs Wochen in Anspruch nimmt [142]. Als Ansätze zur Vermeidung der postoperativen Hypotonie wurden verschiedene Verfahren vorgestellt. Es wurde z.B. eine zweistufige Implantation des GDI, d.h. die Implantation der Sickerplatte im ersten und die Implantation des Drainageschlauches in die Vorderkammer des Auges vier bis sechs Wochen später, im zweiten Schritt beschrieben [84, 142]. Aufgrund des hohen Aufwandes und der zusätzlichen Belastung des Patienten bei einer zweistufigen Implantation wurde das Verfahren zugunsten alternativer Methoden zur temporären Begrenzung der Drainage verdrängt. So wurde beispielsweise der Einstrombereich in der postoperativen Phase durch Nahtmaterial verschlossen, das degradierbar oder nicht degradierbar ist und nichtinvasiv durch Laserbestrahlung durchtrennt wird. Eine alternative Methode verwendet Nahtmaterial im Lumen des Drainageschlauches um dessen Strömungsquerschnitt temporär zu reduzieren. Das Nahtmaterial im Lumen kann im Rahmen

eines minimalinvasiven Eingriffes unter lokaler, topischer Anästhesie entfernt werden [143]. Als innovatives Konzept wiesen Maleki *et al.* die Machbarkeit biodegradierbarer Pfropfen mit einem 24 μm Strömungskanal nach. Als biodegradierbare Polymere kamen PLGA mit einer Degradationszeit von drei bis vier Wochen sowie Polylactid (PLA) mit einer Degradationszeit von fünf bis sechs Monaten zur Anwendung. Die Pfropfen sind universell für subkonjunktival drainierende Schlauch-Platte-Implantate ohne Ventilmechanismus geeignet [144].

Als Weiterentwicklung der zuvor beschriebenen Ansätze zur Verbesserung des Langzeiterfolges von GDI durch die kontrollierte, lokale Freisetzung antifibrotischer Pharmaka aus einem LDD-System bzw. zur Verwendung degradierbarer Implantat-Komponenten z.B. zur Vermeidung der postoperativen Hypotonie wurde von Löbner *et al.* [145] und Wischke *et al.* [146] bereits das Konzept eines vollständig biodegradierbaren GDI mit einer kombinierten LDD-Funktionalität vorgestellt. Dieses Konzept sieht vor, dass nach Abschluss der durch kontrolliert lokal freigesetzte Pharmaka positiv beeinflussten Wundheilung und vollständiger Degradation des Implantates dauerhaft ein intakter Drainagekanal zurückbleibt. Langfristige Fremdkörperreaktionen auf das Implantat spielen so keine Rolle.

Ventilmechanismen zur Steuerung des Strömungswiderstandes von GDI

In der Literatur werden verschiedene Ventilmechanismen zur Steuerung der Drainage und zur Inhibition der Hypotonie beschrieben (Abb. 12). Tavakolian *et al.* beschreiben ein Feder-ventil, bei dem ein elastischer Drainageschlauch radial mit Federkräften beaufschlagt wird, so dass sich der Strömungsquerschnitt in Abhängigkeit der Druckverhältnisse ändert [147].

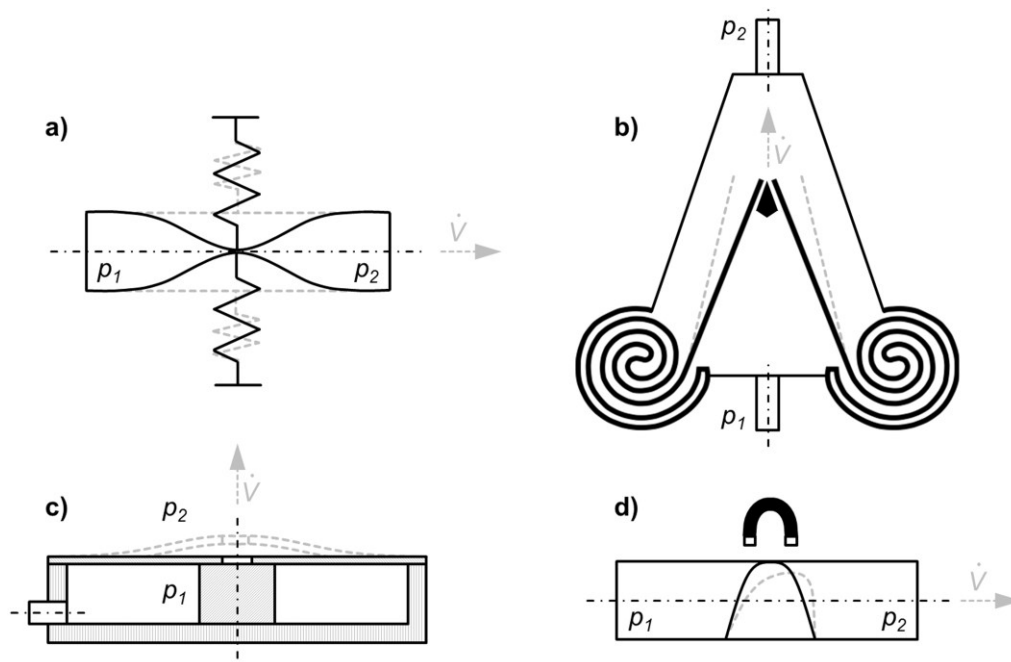


Abb. 12: Unterschiedliche Ventilmechanismen zur Steuerung der Drainage und zur Inhibition der Hypotonie beim Einsatz von GDI: **a)** Federventil (nach [147]), **b)** Klappenventil (nach [148]), **c)** Membranventil (nach [149]) und **d)** Magnetventil (nach [150]); Volumenstrom \dot{V} wenn Druckdifferenz Δp zwischen Aus- (p_2) und Einlass (p_1) größer als Ventil-Öffnungsdruck p_{offen} ($\Delta p > p_{\text{offen}} \rightarrow$ jeweils gestrichelte Ventilkonfiguration)

Kara und Kutlar stellen ein Klappenventil vor, welches in numerischen Strömungssimulationen eine mit dem AhmedTM GDI vergleichbare, nichtlineare Druckdifferenz-Volumenstrom-Charakteristik erreicht [148]. Moon *et al.* beschreiben ein Membranventil mit einem in vitro nachgewiesenen Öffnungsdruck von 18 mmHg [149]. Paschalis *et al.* beschreiben einen Ventilmechanismus, der auf einem nicht mit Wasser mischbaren, magnetischen Fluid basiert, welches im Drainageschlauch durch zwei Mikromagnete fixiert wird. Durch eine Formänderung des magnetischen Fluids bei steigendem Druck erfolgt eine Zunahme des Strömungsquerschnittes. Mit dem Ventil wird ein Öffnungsdruck von 10 mmHg erreicht [150]. Pan *et al.* verfolgen mit einem Drainageimplantat mit einer nanoporösen Membran einen alternativen Ansatz zu mechanischen Ventilmechanismen. Das Implantat soll als künstliches Trabekelmaschenwerk fungieren, wobei der Strömungswiderstand der nanoporösen Membran einer Hypotonie entgegenwirkt [151].

2.4 Entwicklungsanforderungen an das ideale Glaukom-Drainage-Implantat

Allgemeine Anforderungen an GDI werden in dem amerikanischen Standard ANSI Z80.27-2014 definiert [152]. Im Einzelnen sind Anforderungen an physikalische bzw. mechanische Eigenschaften wie z.B. die Oberflächenqualität oder die Druckdifferenz-Volumenstrom-Charakteristik, an die Biokompatibilität, die Sterilität oder die Haltbarkeit definiert.

Unter Berücksichtigung des Standards ANSI Z80.27-2014 [152], der anatomischen Verhältnisse im Auge, der entsprechenden physiologischen Druckverhältnisse sowie der in klinischen Studien beschriebenen Komplikationen aktueller GDI lassen sich eine Reihe von Entwicklungsanforderungen an ein ideales GDI ableiten (Tab. 9).

Tab. 9: Entwicklungsanforderungen an ein ideales GDI bezogen auf den Werkstoff, das Implantatdesign und die daraus resultierenden struktur- und strömungsmechanischen Eigenschaften sowie bezogen auf Biofunktionalisierungen

Werkstoff	<ul style="list-style-type: none"> - Biokompatibilität → Vermeidung von Gewebeschädigungen durch struktur- und oberflächenkompatiblen Werkstoff mit an das okuläre Gewebe angepassten mechanischen Werkstoffkennwerten sowie inerter Oberfläche - Geringe Oberflächenrauigkeit, Oberflächenenergie → Minimierung Fibroblastenadhäsion - Sterilisierbarkeit → Keine Veränderung von Werkstoffkennwerten - Biostabilität, Alterungsbeständigkeit, Haltbarkeit → Gleichbleibende funktionelle Eigenschaften und Abmessungen über Implantat-Lebensdauer - Alternativ: Biodegradation → Angepasste Degradationskinetik, z.B. um temporäre Stützfunktion bzw. temporären Strömungswiderstand zu realisieren
Design / Struktur- und Strömungsmechanik	<ul style="list-style-type: none"> - Flexibler Implantat-Grundkörper → Geringe Biegesteifigkeit, Strukturkompatibilität, Vermeidung einer Erosion - Strukturelle Integrität → Unversehrtheit des Implantates bei Zugkräften von 0,5 N, die z.B. bei der Implantation auftreten - Geringe, an die anatomischen Verhältnisse des Auges angepasste Größe → Vermeidung von Motilitätsstörungen / Strabismus - Minimalinvasive Implantierbarkeit → Traumareduktion / Patientenakzeptanz - Fixierung → Vermeidung einer Dislokation - Ventilmechanismus → Adaptive Regulierung der Kammerwasserdrainage zur Einstellung eines definierten intraokularen Zieldruckes bei gleichzeitiger Inhibition der postoperativen Hypotonie - Alternativ: angepasster, evtl. temporärer Strömungswiderstand → Inhibition der postoperativen Hypotonie
Biofunktionalisierung	<ul style="list-style-type: none"> - LDD-System → Angepasste Pharmakafreisetzungskinetik zur Sicherstellung therapeutisch wirksamer Dosen bzw. zur Vermeidung von Überdosierung - Selektiv antifibrotische Pharmaka → Nebenwirkungsarme Fibrosehemmung - Sterilisierbarkeit → Keine Veränderung der Pharmakafreisetzungskinetik und Sicherstellung der Pharmakastabilität

3 Werkstoffe und Technologien als Grundlage für die Fertigung von Glaukomstents

3.1 Werkstoffe für die Fertigung von Glaukomstents

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden unterschiedliche Ansätze bzgl. des Glaukomstent-Grundkörpermaterials verfolgt: (i) ein biostabiler, metallischer Grundkörper aus einer im Bereich vaskulärer Stents akzeptierten Nickel-Titan-Legierung (NiTi), (ii) ein biostabiler, polymerbasierter Grundkörper aus einem im Bereich der Augenheilkunde weitverbreiteten Silikon (SIL) sowie einem Polyurethan (PUR) und (iii) ein biodegradierbarer, polymerbasierter Grundkörper im Wesentlichen basierend auf den Biopolyestern Poly(3-hydroxybuttersäure) (P(3HB)) und Poly(4-hydroxybuttersäure) (P(4HB)).

3.1.1 Nickel-Titan als Konstruktionswerkstoff für Glaukomstents

NiTi ist ein im Bereich der biomedizinischen Technik, insbesondere im Bereich selbstexpandierbarer, vaskulärer Stents, weit verbreiteter Konstruktionswerkstoff. Ein entscheidender Vorteil von superelastischem NiTi, z.B. im Vergleich zu rostfreiem Stahl (316L), ist eine 10x bis 20x größere Dehnbarkeit. Weiterhin besitzt das Material einen Formgedächtniseffekt, der insbesondere für minimalinvasiv applizierbare Implantate von Interesse ist. Das Material besitzt eine hohe Ermüdungsfestigkeit. NiTi weist daneben eine gute Strukturkompatibilität zu biologischem Material sowie eine sehr gute Biokompatibilität auf, die auf einer passiven Titandioxid-Schicht (TiO_2) beruht [153].

Im Rahmen dieser Arbeit kommt NiTi-Rohrmaterial mit einem Innendurchmesser $d_i = 305 \mu\text{m}$ und einem Außendurchmesser $d_a = 457 \mu\text{m}$ (TUBE-BB-12X18X62-AC, Memry Corporation, USA) zur Anwendung. Die Nickel-Titan-Legierung weist einen Nickelgehalt von 55,9 % auf. Neben der sehr guten Biokompatibilität ist der Werkstoff für die Anwendung als GDI-Konstruktionswerkstoff insbesondere wegen seiner superelastischen Eigenschaften interessant. Eine Nutzung des NiTi-Formgedächtniseffektes erfolgt hier nicht. Die Angabe von Werkstoffkennwerten ist schwierig, da diese stark temperaturabhängig und nichtlinear sind. Typische Werkstoffkennwerte für NiTi sind in Tab. 10 zusammengefasst.

Tab. 10: Ausgewählte Werkstoffkennwerte von NiTi [154]

Metall	E-Modul [N mm^{-2}]	Zugfestigkeit [N mm^{-2}]	Bruchdehnung [%]
NiTi	70000-80000 ¹⁾	1900 ³⁾	5-20 ³⁾
	23000-41000 ²⁾	900 ⁴⁾	20-60 ⁴⁾

¹⁾ Austenit

³⁾ Kaltverfestigt

²⁾ Martensit

⁴⁾ Vollständig gegläht

3.1.2 Biostabile Polymere als Konstruktionswerkstoff für Glaukomstents

Silikone sind gut für eine Anwendung in der Medizin geeignet, da keine Additive wie z.B. Weichmacher oder Alterungsschutzmittel erforderlich sind. Biokompatibilitätsuntersuchungen von Silikonimplantaten *in vivo* zeigen jedoch Fremdkörperreaktionen in Form einer fibrotischen Enkapsulierung. Die chemische Struktur von Silikonen ist durch eine abwechselnde Verknüpfung von Silizium- und Sauerstoffatomen gekennzeichnet (Abb. 13). Die mechanischen Eigenschaften sind vom Vernetzungsgrad abhängig und lassen sich darüber über einen weiten Bereich variieren [155].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit kommen einerseits Silikon-Schlauchmaterial mit einem Innendurchmesser $d_i = 300 \mu\text{m}$ und einem Außendurchmesser $d_a = 640 \mu\text{m}$ (Silastic Rx-50, Medical Grade Tubing, Dow Corning Corp., USA) und andererseits ein Zwei-Komponenten Silikon-Elastomer (NuSil MED-4211, NuSil Technology LLC, USA) zur Anwendung. Die Werkstoffkennwerte der verwendeten Silikonmaterialien sind in Tab. 11 zusammengefasst.

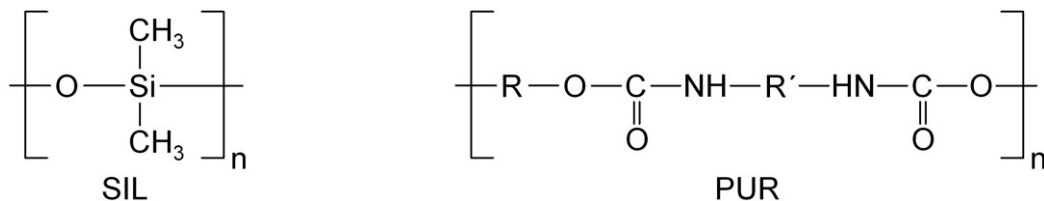


Abb. 13: Chemische Strukturformel der biostabilen Polymere SIL und PUR; nach [155]

Polyurethane sind eine Gruppe von Kunststoffen, die einem großen Bereich von Werkstoffeigenschaften abdeckt. Die Gemeinsamkeit aller Polyurethane besteht im Vorhandensein einer Urethangruppe, das breite Eigenschaftsspektrum basiert darauf, dass R und R' (vgl. Abb. 13) durch verschiedene Gruppen ersetzbar ist [155].

Das verwendete PUR (Pellethane 2363-80 AE, Lubrizol Advanced Materials Inc., USA) ist ein auf Polytetrahydrofuran basierendes, thermoplastisches Polyurethan-Elastomer für medizinische Anwendungen und weist neben einer hohen Flexibilität eine hohe Zugfestigkeit, eine hohe Bruchdehnung, einen hohen Widerstand gegenüber Mikroorganismen sowie eine sehr gute Hydrolysestabilität und Dauerhaltbarkeit auf [156]. Weiterhin ist der Werkstoff mittels Heißluft, Ethylenoxid (EO) oder Gamma-Strahlen sterilisierbar. Die Werkstoffkennwerte des verwendeten PUR sind in Tab. 11 zusammengefasst.

Tab. 11: Ausgewählte Werkstoffkennwerte der biostabilen Polymere SIL und PUR; [157–162]

Polymer		E-Modul [N mm ⁻²]	Zugfestigkeit [N mm ⁻²]	Bruchdeh- nung [%]	Glasübergangs- temperatur [°C]	Schmelztem- peratur [°C]
SIL	Silastic Rx-50	2,1 ¹⁾	9,6	815	-127	-43
	NuSil MED-4211	2,1 ¹⁾	4,7	530	-127	-43
PUR		10,3 ²⁾	28,9	650	-47	190 - 205

¹⁾ Bei 200 % Dehnung

²⁾ Bei 300 % Dehnung

3.1.3 Biodegradierbare Polymere als Konstruktionswerkstoff für Glaukomstents

Der Degradationsmechanismus biodegradierbarer Polymere basiert auf chemischen Bindungen, die unter physiologischen Bedingungen spaltbar sind. Aufgrund des hohen Wasseranteils im menschlichen Körper spielen in diesem Zusammenhang insbesondere hydrolytisch spaltbare Bindungen eine große Rolle. Daneben sind enzymatisch kontrollierte Degradationsmechanismen von Bedeutung, da diese aufgrund der lokal variierenden Enzymaktivität das Erzielen ortsselektiver Effekte ermöglichen. Neben der Wahl des Polymers kann über die Verarbeitung des Polymers bzw. die Implantatgeometrie Einfluss auf die Degradationsgeschwindigkeit genommen werden. Die Implantatgeometrie spielt insbesondere bei dem Oberflächenabbau (engl. surface erosion) eine entscheidende Rolle, bei dem die Diffusionsgeschwindigkeit von Wasser in die Polymermatrix im Vergleich zur Degradationsgeschwindigkeit klein ist. Unter entgegengesetzten Bedingungen kommt es zu einem Abbau in der Masse (engl. bulk degradation) (Abb. 14) [163, 164].

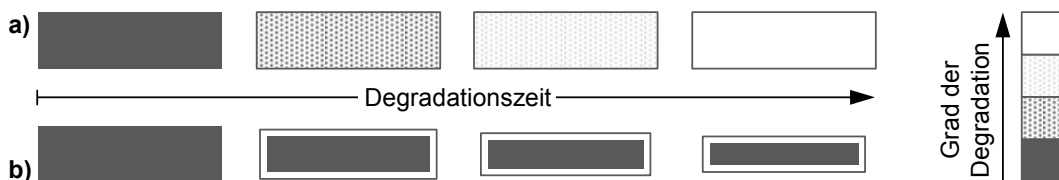


Abb. 14: Schematische Darstellung der zeitlichen Veränderungen der Polymermatrix infolge von Abbau in der Masse (a) bzw. von Oberflächenabbau (b); nach [164]

Im Fokus der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten biodegradierbaren Polymere stehen das Homopolymer P(4HB) sowie Polymerblends aus P(4HB) und amorpher, ataktischer Poly(3-hydroxybuttersäure) (at.P(3HB)) in den Mischungsverhältnissen 85/15 %, 70/30 % und 50/50 % (w/w). Die chemischen Strukturformeln der Polymere P(4HB) und P(3HB) sind in Abb. 15 dargestellt.



Abb. 15: Chemische Strukturformel der biodegradierbaren Polymere P(4HB) und P(3HB); nach [165]

P(4HB) und P(3HB) sind den Polyhydroxyalkanoaten zuzuordnen, stellen thermoplastische Polyester dar und wurden für den Einsatz in der Medizin entwickelt. Die chemische Synthese von P(4HB) durch ringöffnende Polymerisation von γ -Butyrolacton ist möglich, liefert jedoch nur niedermolekulare Oligomere in Form viskoser Fluide. Mit Hilfe einer Herstellung im Fermentationsprozess kann das Polymer mit einem hohen Molekulargewicht synthetisiert werden. P(4HB) kann aus der Polymerschmelze (z.B. Spritzguss, Extrusion) oder aus der Polymerlösung (z.B. Tauch- oder Sprühverfahren) verarbeitet werden [166]. Im Rahmen der vor-

liegenden Arbeit kommt P(4HB) (PHA4400, Tephra Inc., USA) zur Anwendung. Da bekannt ist, dass amorphe at.P(3HB) im Polymerblend weichmachende Eigenschaften besitzt, wird das Material als Blendpartner des Polymers P(4HB) verwendet [167]. Die chemische Synthese von at.P(3HB) erfolgt am Institut für Biomedizinische Technik in Rostock (IBMT) nach Jedlinski *et al.* [168] und Hubbs *et al.* [169] durch ringöffnende Polymerisation aus β -Butyrolacton mit Kaliumacetat als Katalysator [167]. Das Degradationsverhalten der Polyhydroxyalkanoate ist durch einen initialen Oberflächenabbau gekennzeichnet, der seinerseits eine Zunahme der Porosität und einen mit der Zeit zunehmenden Abbau in der Masse bedingt [163].

Neben den Homopolymeren P(4HB) und P(3HB) erfolgt eine Evaluation weiterer biodegradierbarer Polymere hinsichtlich deren Eignung zur Fertigung eines biodegradierbaren Mikrostents zur Glaukomtherapie. Hierzu gehören das Copolymer P(3HB-co-4HB) sowie das Copolymer Polylactid-block-poly(ethylen glycol)-block-polylactid (PLA-PEG-PLA) (Sigma-Aldrich Co., USA) mit den Molmassen $M_n(\text{PLA}) = 2000$ und $M_n(\text{PEG}) = 10000$ (PLA-PEG \uparrow -PLA) sowie $M_n(\text{PLA}) = 3000$ und $M_n(\text{PEG}) = 900$ (PLA-PEG \downarrow -PLA) jeweils im Blend mit P(4HB) (Blendverhältnis jeweils P(4HB)/(PLA-PEG-PLA) 85/15 % (w/w)). Ausgewählte Werkstoffkennwerte verwendeter biodegradierbarer Polymere sind in Tab. 12 zusammengefasst.

Tab. 12: Ausgewählte Werkstoffkennwerte biodegradierbarer Polymere [166, 170–173]

Polymer	E-Modul [N mm ⁻²]	Zugfestig- keit [N mm ⁻²]	Bruchde- hnung [%]	Glasübergangs- temperatur [°C]	Schmelztem- peratur [°C]	Degrada- tionszeit
P(4HB)	70	50	1000	-51	60	8 - 52 Wochen
P(3HB)	2500	36	3	1	180	2 Jahre
PLA	350 - 3500	21 - 60	2,5 - 6	45 - 60	150 - 162	¹⁾ 1,5 - 5 Jahre
PEG	980 - 2420	1,2 - 2,5	53 - 76	-98 - -17	59 - 65	wenige Wochen

¹⁾ Am Beispiel von Poly(L-lactid) (PLLA)

3.2 Untersuchungen zu den mechanischen, thermischen und mikromorphologischen Eigenschaften der verwendeten Werkstoffe

Die mechanischen Eigenschaften des Glaukomstent-Grundkörpermaterials sind von großer Bedeutung für (i) die Dimensionierung eines mikromechanischen Ventils auf der Wandfläche des Implantates, (ii) für die Strukturkompatibilität zum umliegenden okulären Gewebe und (iii) die Handhabbarkeit z.B. während der Implantation. Da die mechanischen Eigenschaften von Polymermaterialien stark von verschiedenen Faktoren, insbesondere von deren Verarbeitung (z.B. Spritzguss vs. Tauchverfahren) abhängen, erfolgen hierzu eigene Untersuchungen. Die mechanischen Eigenschaften der unterschiedlichen Elastomere (SIL und PUR) sowie der teilkristallinen Thermoplaste (P(4HB)-Blends) werden sowohl bei Raumtemperatur ($T_R = 22^\circ\text{C}$) als auch bei Körpertemperatur ($T_K = 37^\circ\text{C}$) in uniaxialen Zugversuchen untersucht.

Da die mechanischen und Degradationseigenschaften der Polymermaterialien auch maßgeblich von deren Mikromorphologie sowie vom Temperatur-Einsatzbereich abhängen, erfolgen Untersuchungen mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie (engl. dynamic scanning calorimetry, DSC). Im Fokus dieser Untersuchungen stehen (i) die Glasübergangstemperatur, (ii) die Schmelztemperatur und (iii) der Kristallinitätsgrad der Polymermaterialien.

3.2.1 Ermittlung mechanischer Werkstoffkennwerte in uniaxialen Zugversuchen

Der quasistatische, uniaxiale Zugversuch stellt eine standardisierte Methode der Kunststoffprüfung dar und liefert Werkstoffkennwerte als Grundlage für die Materialauswahl, für einfache Dimensionierungsaufgaben sowie zur Qualitätssicherung. Voraussetzungen an die Prüftechnik bzw. an die Prüfkörper sind (i) eine stetig steigende, stoßfreie Lastaufbringung bis zum Bruch des Prüfkörpers, (ii) ein einachsiger Spannungszustand ohne Einflüsse der Hertzschen Pressung im Prüfkörper in hinreichender Entfernung von den Einspannstellen und (iii) prismatische Prüfkörper ohne geometrische Imperfektionen aus homogenem, isotropem Werkstoff [174].

Die untersuchten Elastomere (SIL, PUR) unterscheiden sich hinsichtlich des Spannungs-Dehnungs-Verhaltens grundlegend von den teilkristallinen, thermoplastischen Materialien (P(4HB)-Blends). Elastomere zeigen ein stark nichtlineares Spannungs-Dehnungs-Verhalten, wobei eine Entlastung vor Eintreten des Bruches eine reversible Rückfederung mit einer geringen Hysterese zur Folge hat (Abb. 16). Die teilkristallinen, thermoplastischen Polymere zeigen ein abweichendes, eher dem Spannungs-Dehnungs-Verhalten von Stahl ähnelndes Verhalten, welches zunächst durch ein näherungsweise lineares Ansteigen der Spannung mit zunehmender Dehnung bis zum Erreichen der Streckgrenze (Streckspannung σ_s , Streckdehnung ε_s) gekennzeichnet ist. Es kommt zur Bildung einer örtlich begrenzten Einschnürung und bei weiter steigender Dehnung zu einer plastischen Kaltverstreckung, wobei sich der Werkstoff gleichsam aus dem Unverstreckten herauszieht. Diese Fließzone überwandert den gesamten prismatischen Teil des Prüfkörpers, wobei es zu keinem weiteren Anstieg der nominellen Spannung kommt. Nach Verstreckung des gesamten Prüfkörpers kommt es zu einem Anstieg der nominellen Spannung bzw. zum Bruch (Abb. 16) [174–176].

Die Untersuchungen erfolgen mit Hilfe einer Zugprüfmaschine (BZ 2.5/TN1S, Zwick GmbH & Co. KG, Deutschland) je nach Polymer und Prüfkörpergeometrie in Verbindung mit einem 10 N bzw. 50 N Kraftaufnehmer (Angewandte System-Technik GmbH, Deutschland). Als Werkstoffkennwerte werden der Elastizitätsmodul E , die Zugfestigkeit σ_m und die Bruchdehnung ε_B aus den aufgenommenen nominellen Spannungs-Dehnungs-Diagrammen extrahiert. Als Prüfkörper dienen, je nach Verfügbarkeit, Schulterstäbe nach DIN EN ISO 3167 bzw. DIN EN ISO 527-2, röhrenförmige Halbzeuge oder Folienstreifen. Die Parameter der durchgeführten uniaxialen Zugversuche zur Charakterisierung der verwendeten Polymermaterialien sowie die entsprechenden Probengeometrien sind in Tab. 13 zusammengefasst.

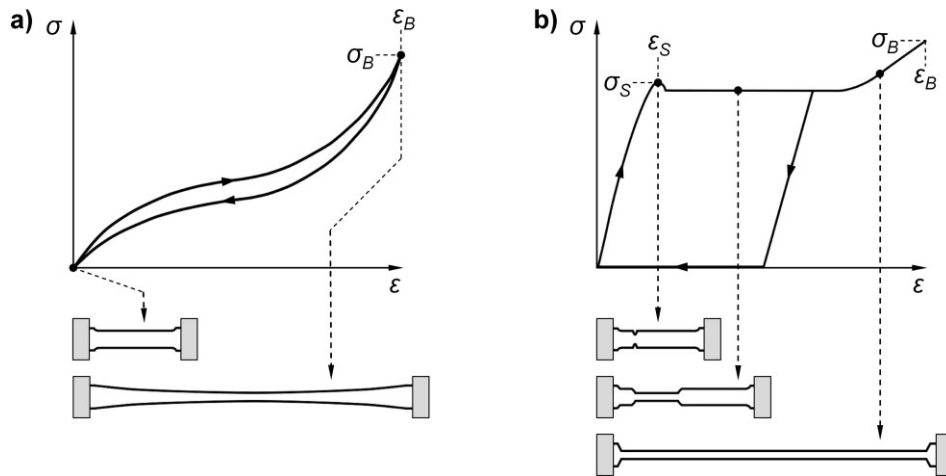


Abb. 16: Schematische Darstellung der nominellen Spannungs-Dehnungs-Diagramme sowie der Prüfkörperdeformation bei unterschiedlichen Lastzuständen für Elastomere (a) und für teilkristalline, thermoplastische Polymere (b); nach [175]

Tab. 13: Zusammenfassung der Prüfkörpergeometrien und der Prüfparameter durchgeführter uniaxialer Zugversuche

Polymer	n	Probengeometrie/ Querschnittsab- messungen [mm]	Prüf-tem- peratur T_R / T_K	Freie Pro- benlänge [mm]	Dehnungsbe- reich E-Modul- Ermittlung [%]	Prüfgeschw. (Ermitt- lung E-Modul / restl. Prüfung [mm min ⁻¹])
SIL (Dow Corning)	6	Ø / 0,30 x 0,64	x / x	10	$0,05 \leq \epsilon \leq 0,25$ ¹⁾	1 / 40
SIL (NuSil)	10	± / 1,96 x 0,97	x / x	10	$0 \leq \epsilon \leq 1$ ²⁾	1 / 40
PUR	12	Ø / 0,30 x 0,63	x / x	10	$0,05 \leq \epsilon \leq 0,25$ ¹⁾	1 / 40
P(4HB)/at.P(3HB)						
100/0 % (w/w)	3	† / 4,23 x 0,16	x / x	10	$0,05 \leq \epsilon \leq 0,25$ ¹⁾	1 / 40
85/15 % (w/w)	3	† / 4,29 x 0,11	x / x	10	$0,05 \leq \epsilon \leq 0,25$ ¹⁾	1 / 40
70/30 % (w/w)	3	† / 4,28 x 0,13	x / x	10	$0,05 \leq \epsilon \leq 0,25$ ¹⁾	1 / 40
50/50 % (w/w)	3	† / 4,15 x 0,08	x / x	10	$0,05 \leq \epsilon \leq 0,25$ ¹⁾	1 / 40
P(3HB-co-4HB)	3	† / 4,18 x 0,09	x / x	10	$0,05 \leq \epsilon \leq 0,25$ ¹⁾	1 / 40
P(4HB)/(PLA-PEG↑- PLA) 85/15 % (w/w)	3	† / 4,22 x 0,10	x / x	10	$0,05 \leq \epsilon \leq 0,25$ ¹⁾	1 / 40
P(4HB)/(PLA-PEG↓- PLA) 85/15 % (w/w)	3	† / 4,19 x 0,10	x / x	10	$0,05 \leq \epsilon \leq 0,25$ ¹⁾	1 / 40

Ø Rohr ¹⁾ Sekante
 † Folienstreifen ²⁾ Regression
 ± Schulterstab

Die gemittelten nominellen Spannungs-Dehnungs-Diagramme als Ergebnis der uniaxialen Zugversuche bei Raumtemperatur an den Elastomeren bzw. an den teilkristallinen, thermoplastischen Polymeren sind in Abb. 17 bzw. Abb. 18 dargestellt. Die theoretisch beschriebenen Unterschiede im Spannungs-Dehnungs-Verhalten werden experimentell bestätigt. Auf eine Darstellung der entsprechenden, bei 37°C ermittelten nominellen Spannungs-Dehnungs-Diagramme wird verzichtet, da qualitativ ähnliche Kurvenverläufe vorliegen. Eine Zusammenfassung der in den uniaxialen Zugversuchen ermittelten Werkstoffkennwerte ist in Tab. 14 gegeben.

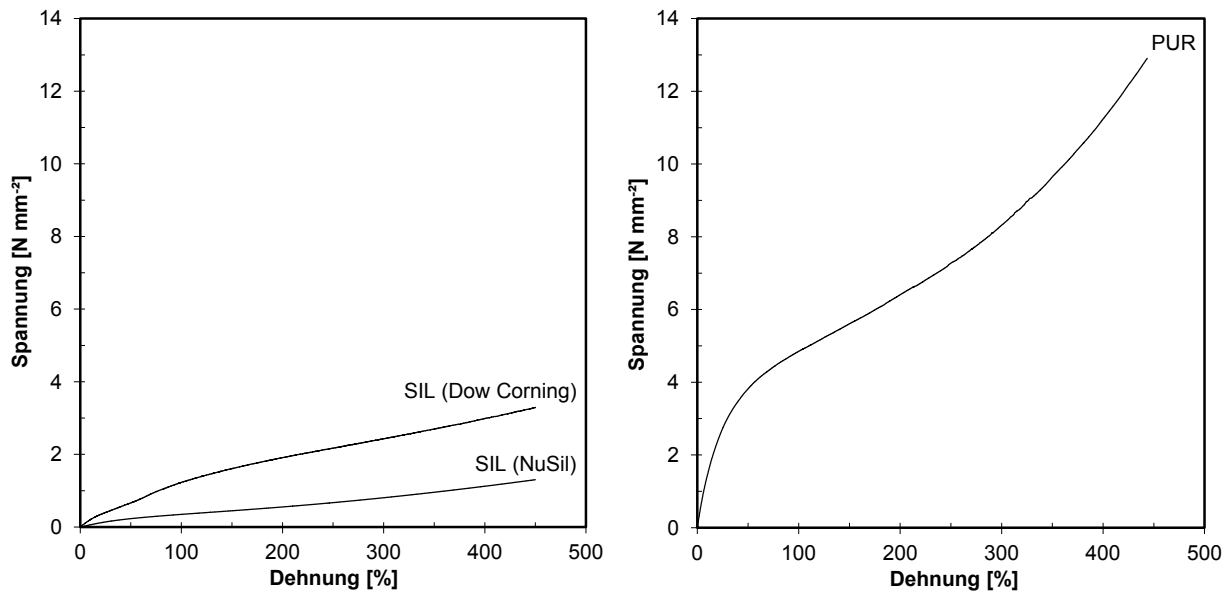


Abb. 17: Nominelle Spannungs-Dehnungs-Diagramme (Mittelwertkurven, Darstellung nicht bis zum Erreichen der tatsächlichen Bruchdehnung) als Ergebnis von uniaxialen Zugversuchen mit den Elastomeren SIL (Dow Corning und NuSil) und PUR bei Raumtemperatur

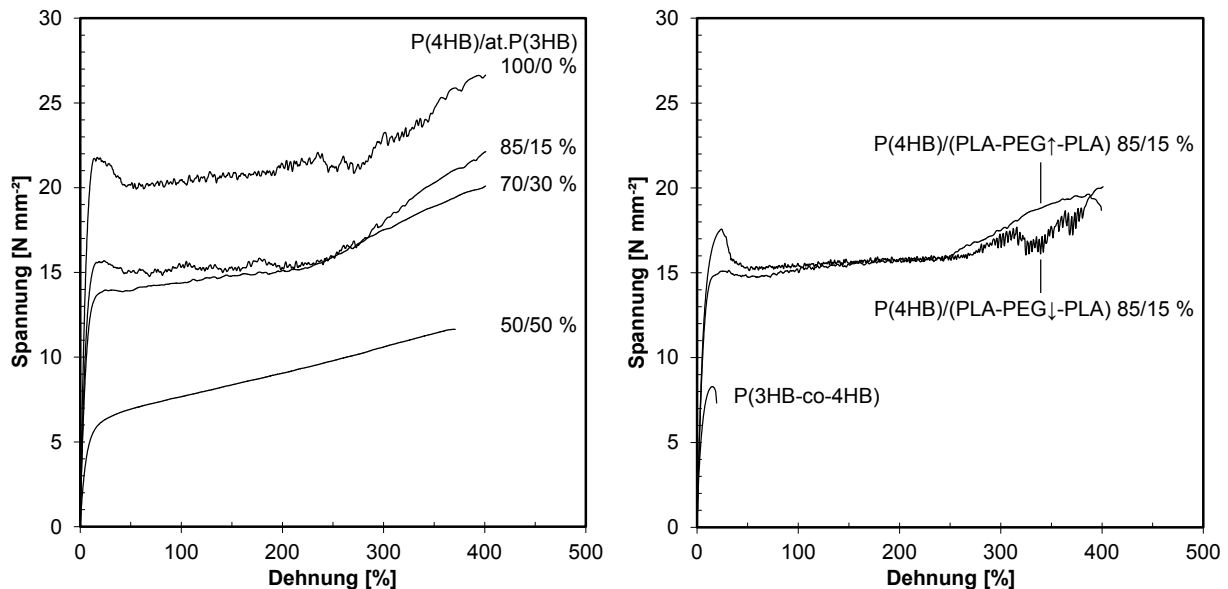


Abb. 18: Nominelle Spannungs-Dehnungs-Diagramme (Mittelwertkurven, Darstellung nicht bis zum Erreichen der tatsächlichen Bruchdehnung) als Ergebnis von uniaxialen Zugversuchen mit den teilkristallinen, thermoplastischen Polymeren P(4HB)/at.P(3HB) 100/0 %, 85/15 %, 70/30 % und 50/50 % sowie P(3HB-co-4HB), P(4HB)/(PLA-PEG \uparrow -PLA) 85/15 % und P(4HB)/(PLA-PEG \downarrow -PLA) 85/15 % bei Raumtemperatur

Aus den durchgeführten uniaxialen Zugversuchen sind folgende Erkenntnisse abzuleiten:

- Die Abhängigkeit der ermittelten Werkstoffkennwerte von der Prüftemperatur ist gering und liegt i.d.R. innerhalb der Standardabweichung. Tendenziell sind die bei Raumtemperatur ermittelten Kennwerte Elastizitätsmodul, Streckspannung und Streckdehnung größer. Die Bruchdehnung zeigt tendenziell eine entgegengesetzte Abhängigkeit.
- Der Elastizitätsmodul der Elastomere liegt ca. zwei Größenordnungen unterhalb des Elastizitätsmoduls der teilkristallinen, thermoplastischen Polymere (6 N mm^{-2} vs. 213 N mm^{-2}). Bei den P(4HB)/at.P(3HB)-Blends nimmt der Elastizitätsmodul mit zunehmendem at.P(3HB)-Anteil ab.

- Alle teilkristallinen, thermoplastischen Polymere, mit Ausnahme des Polymerblends P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w) weisen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Streckgrenze bei einer Streckdehnung bzw. -spannung von ca. 17 % bzw. 14 N mm⁻² auf. Bei den P(4HB)/at.P(3HB)-Blends verschiebt sich die Streckgrenze mit zunehmendem at.P(3HB)-Anteil zu größeren Streckdehnungen und kleineren -spannungen.
- Die Zugfestigkeit der SIL-Materialien ist mit ca. 4 N mm⁻², gefolgt von P(3HB-co-4HB) mit 6 N mm⁻², am kleinsten. Die verbleibenden Polymere weisen durchschnittlich eine Zugfestigkeit von ca. 22 N mm⁻² auf. Bei den P(4HB)/at.P(3HB)-Blends nimmt die Zugfestigkeit mit zunehmendem at.P(3HB)-Anteil ab.
- Die Bruchdehnung aller untersuchten Polymere liegt im Bereich von ca. 600 %, mit Ausnahme des spröden P(3HB-co-4HB) mit einer Bruchdehnung von ca. 17 %.

Tab. 14: Zusammenfassung der in uniaxialen Zugversuchen bei T_R (oben) und T_K (unten) ermittelten Werkstoffkennwerte Elastizitätsmodul, Streckspannung, Streckdehnung, Zugfestigkeit und Bruchdehnung der untersuchten Polymere; jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung

Polymer	Elastizitätsmodul E [N mm ⁻²]	Streckspannung σ_s [N mm ⁻²]	Streckdehnung ε_s [%]	Zugfestigkeit σ_m [N mm ⁻²]	Bruchdehnung ε_B [%]
SIL (Dow Corning)	2,2 \pm 0,2	--	--	5,0 \pm 1,1	713,0 \pm 127,1
	2,4 \pm 0,2			4,0 \pm 0,7	583,8 \pm 60,7
SIL (NuSil)	0,5 \pm 0,3	--	--	2,9 \pm 0,2	795,1 \pm 54,2
	0,4 \pm 0,1			2,4 \pm 0,5	661,3 \pm 96,9
PUR	15,2 \pm 4,1	--	--	17,0 \pm 3,2	530,0 \pm 72,1
	15,5 \pm 4,4			20,6 \pm 5,5	592,2 \pm 74,9
P(4HB)/at.P(3HB)					
100/0 % (w/w)	377,1 \pm 5,4	22,0 \pm 0,4	14,5 \pm 1,6	28,3 \pm 1,0	475,7 \pm 36,7
	331,1 \pm 8,5	18,3 \pm 0,3	13,5 \pm 0,9	26,4 \pm 1,4	542,7 \pm 57,5
85/15 % (w/w)	269,9 \pm 15,8	15,6 \pm 0,8	16,5 \pm 1,8	24,4 \pm 3,7	571,8 \pm 14,3
	233,6 \pm 14,8	15,2 \pm 1,3	13,9 \pm 1,6	28,1 \pm 2,4	680,6 \pm 29,0
70/30 % (w/w)	240,2 \pm 18,3	13,9 \pm 1,6	21,0 \pm 5,2	21,8 \pm 1,0	507,4 \pm 29,8
	201,9 \pm 21,2	11,2 \pm 1,3	15,7 \pm 3,9	22,9 \pm 1,8	651,9 \pm 22,4
50/50 % (w/w)	89,6 \pm 3,1	--	--	12,7 \pm 1,3	442,1 \pm 56,5
	90,1 \pm 8,0			13,7 \pm 0,9	509,2 \pm 34,7
P(3HB-co-4HB)	170,3 \pm 25,6	8,3 \pm 0,5	8,2 \pm 4,9	8,3 \pm 0,5	21,2 \pm 2,2
	123,0 \pm 9,3	4,6 \pm 2,3	15,1 \pm 0,3	4,6 \pm 2,3	12,2 \pm 3,6
P(4HB)/(PLA-PEG \uparrow -PLA) 85/15 % (w/w)	236,1 \pm 5,1	16,4 \pm 2,7	15,9 \pm 0,9	23,3 \pm 3,7	595,6 \pm 170,4
	186,9 \pm 8,8	9,7 \pm 0,6	13,1 \pm 5,2	24,3 \pm 0,8	804,2 \pm 62,8
P(4HB)/(PLA-PEG \downarrow -PLA) 85/15 % (w/w)	231,8 \pm 3,5	17,6 \pm 0,4	26,0 \pm 2,1	22,6 \pm 1,1	525,7 \pm 36,6
	194,2 \pm 23,0	14,2 \pm 2,1	28,1 \pm 1,3	19,3 \pm 2,9	523,5 \pm 65,0

Aufbauend auf den Ergebnissen der uniaxialen Zugversuche werden zwei unterschiedliche Materialgesetze zur Anwendung in Finite-Elemente-Analysen (FEA) abgeleitet:

- Hyperelastisches Materialgesetz für die Elastomere SIL und PUR
- Linear-elastisches Materialgesetz für die teilkristallinen, thermoplastischen Polymere.

Das hyperelastische Materialgesetz wird jeweils anhand von 26 diskreten Spannungs-Dehnungs-Werten definiert, die den Kurvenverlauf der nominellen Spannungs-Dehnungs-Diagramme beschreiben. Zur Beschreibung des linear-elastischen Materialgesetzes dient

jeweils der Elastizitätsmodul. Für alle Polymermaterialien wird näherungsweise Inkompressibilität, d.h. eine Querkontraktionszahl von $\nu = 0,45$ angenommen.

3.2.2 Untersuchung thermischer und mikromorphologischer Eigenschaften der verwendeten Polymermaterialien mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie

Die DSC stellt eine standardisierte Methode zur Untersuchung thermischer und mikromorphologischer Eigenschaften von Polymeren dar, die ihrerseits maßgeblich deren mechanische und Degradationseigenschaften beeinflussen. Bei einer DSC-Untersuchung werden eine Versuchs- und eine Referenzprobe simultan entsprechend einem definierten linearen Temperaturprogramm erwärmt bzw. gekühlt und entsprechende Unterschiede im Wärmestrom registriert. Während der Untersuchung wird eine Thermogramm der spezifischen Wärme c_p über der Temperatur mit charakteristischen Stufen und Peaks (Abb. 19) aufgezeichnet [174].

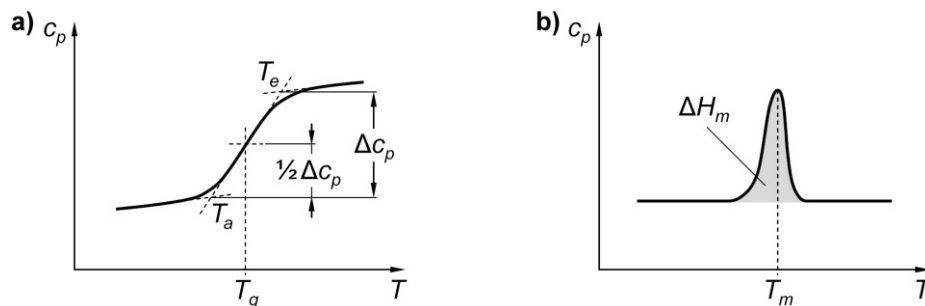


Abb. 19: Schematische Darstellung des Glasübergangsbereiches (a) sowie des Schmelzbereiches (b) in DSC-Thermogrammen; nach [174, 177]

Im Rahmen der Arbeit stehen die charakteristischen Temperaturen Glasübergangstemperatur T_g sowie die Kristallitschmelztemperatur T_m als thermische Eigenschaften ebenso im Fokus wie die mikromorphologische Größe Kristallinitätsgrad K . Die Glasübergangstemperatur T_g kennzeichnet den Übergangsbereich zwischen energie- und entropieelastischem Materialverhalten der amorphen Anteile in teilkristallinen (bzw. in vollständig amorphen), thermoplastischen Polymeren. Unterhalb von T_g liegt Energieelastizität, also hartes und sprödes Materialverhalten vor, wobei eine elastische Verformbarkeit des Werkstoffes durch reversible Änderung des Atomabstandes und von Bindungswinkeln möglich ist. Im Temperaturbereich zwischen T_g und T_m liegt Entropieelastizität, also ein gummielastisches Materialverhalten vor. In diesem Zustand beruht die hohe Elastizität des Werkstoffes darauf, dass die geknäuelten Makromoleküle gestreckt werden können, jedoch einen Zustand maximaler Entropie anstreben und so eine elastische Rückstellkraft entsteht. Im DSC-Thermogramm ist der Glasübergangsbereich durch eine Δc_p Stufe gekennzeichnet, die sich in Abhängigkeit vom untersuchten Polymer über einen gewissen Temperaturbereich erstreckt. Die mittels DSC bestimmte Glasübergangstemperatur T_g ist zwischen der extrapolierten Anfangs- (T_a) und extrapolierten Endtemperatur (T_e) bei $0,5 \Delta c_p$ definiert (Abb. 19 a). Die Kristallitschmelztem-

peratur T_m definiert den Übergang fester, teilkristalliner Strukturen in einen flüssigen, amorphen Zustand bei der Erwärmung eines Polymers. Im DSC-Thermogramm ist das Schmelzen der teilkristallinen Strukturen durch einen endothermen Peak (Abb. 19 b) gekennzeichnet, da für den Vorgang zusätzliche Energie benötigt wird. Der Schmelzvorgang erstreckt sich über einen mehr oder weniger großen Temperaturbereich, da vor dem Schmelzen des Hauptanteils großer, perfekter Kristallite zunächst kleinere, imperfekte Kristallite aufschmelzen. Äquivalent zur Kristallitschmelztemperatur kennzeichnet die Kristallisationstemperatur T_c den Übergang aus dem flüssigen, amorphen in den festen, teilkristallinen Zustand, wobei zu beachten ist, dass die Temperaturen T_m und T_c nicht identisch sind [174, 177]. Die Berechnung des Kristallinitätsgrades K erfolgt durch einen Vergleich der gemessenen spezifischen Schmelzenthalpie ΔH_m (Abb. 19 b) mit der entsprechenden spezifischen Schmelzenthalpie des 100 % kristallinen Polymers ΔH_m^0 (Formel 2) [175]. Die spezifische Schmelzenthalpie für 100 % kristallines Silikon beträgt 61 J g^{-1} , für P(4HB) 76 J g^{-1} und für P(3HB) 125 J g^{-1} [178, 179].

$$K = \frac{\Delta H_m}{\Delta H_m^0} \cdot 100 \% \quad (2)$$

Die Untersuchungen erfolgen mit Hilfe eines DSC 1 Star^e Systems mit einem FRS 5 Thermosensor (Mettler-Toledo International Incorporated, Schweiz) in Kombination mit einer TC100 Kühleinheit (Peter Huber Kältemaschinenbau GmbH, Deutschland). Als Probekörper dienen, je nach Verfügbarkeit, Stanzen ($d = 5 \text{ mm}$) aus der Polymerlösung gegossener Folien bzw. Abschnitte von röhrenförmigen Halbzeugen. Die Parameter der durchgeführten Untersuchungen sowie die entsprechenden Probengeometrien sind in Tab. 15 zusammengefasst.

Tab. 15: Zusammenfassung der Prüfparameter der durchgeführten DSC-Untersuchungen

Polymer	n	Probengeometrie / -masse [mg]	Tiegel	Starttempe- ratur [°C]	Endtempe- ratur [°C]	Heizrate [K min ⁻¹]
Elastomere	3	Rohr / 3-9	40 µl Al	-80	300	10
Teilkristalline, thermo- plastische Polymere	3	Stanze / 3-6	40 µl Al	-65	200	10

Repräsentative Thermogramme als Ergebnis der DSC-Untersuchungen der Elastomere bzw. der teilkristallinen, thermoplastischen Polymere sind in Abb. 20 bzw. Abb. 21 dargestellt. Die ermittelte Glas- und Kristallitschmelztemperatur sowie die spezifischen Schmelzenthalpie und der daraus berechnete Kristallinitätsgrad sind in Tab. 16 zusammengefasst.

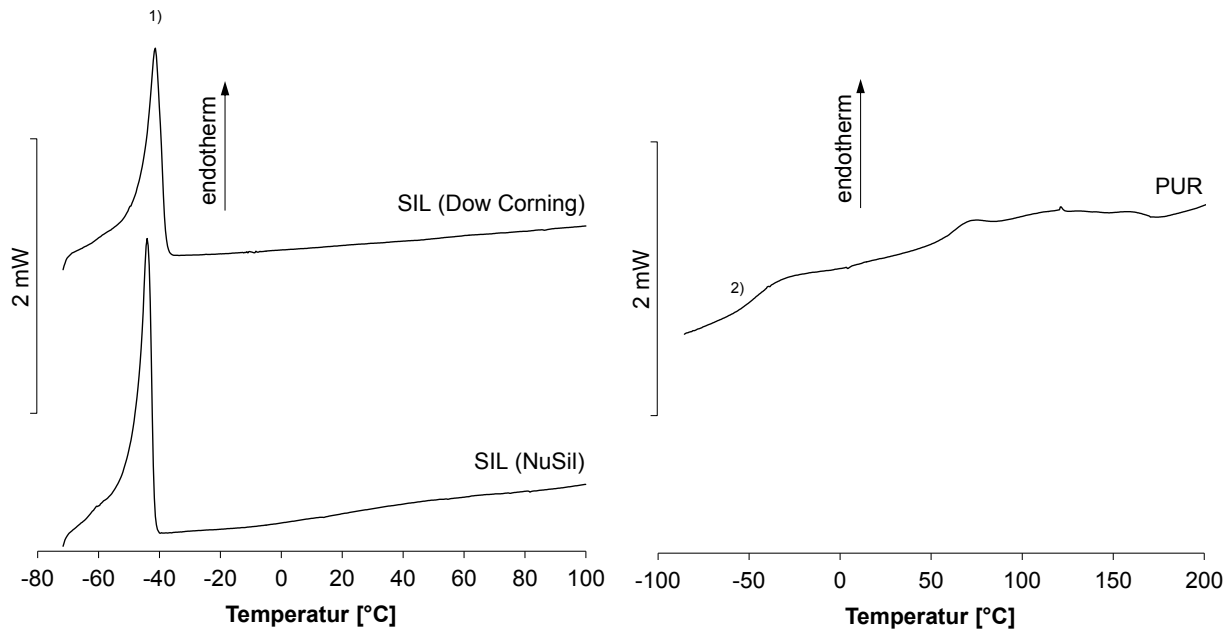


Abb. 20: Repräsentative DSC-Thermogramme der Elastomere SIL (Dow Corning und NuSil) und PUR: ¹⁾ Schmelzpeak SIL; ²⁾ Glasübergang PUR

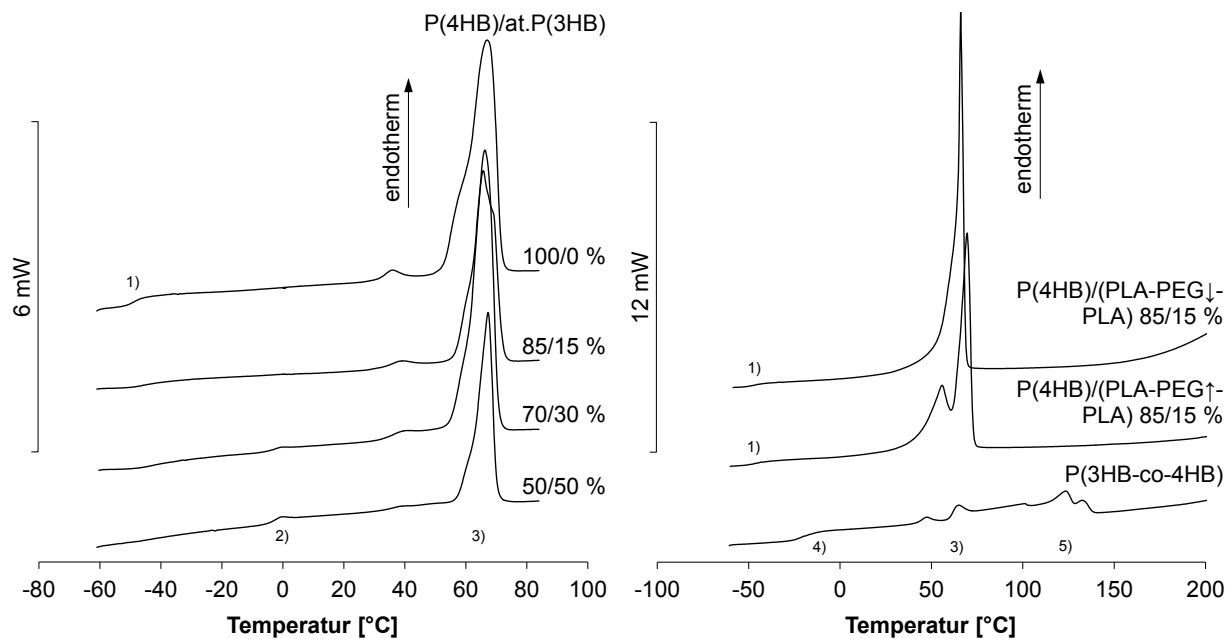


Abb. 21: Repräsentative DSC-Thermogramme der teilkristallinen, thermoplastischen Polymere P(4HB)/at.P(3HB) 100/0 %, 85/15 %, 70/30 % und 50/50 % sowie P(3HB-co-4HB), P(4HB)/(PLA-PEG[↑]-PLA) 85/15 % und P(4HB)/(PLA-PEG[↓]-PLA) 85/15 %: ¹⁾ Glasübergang P(4HB); ²⁾ Glasübergang at.P(3HB); ³⁾ Schmelzpeak P(4HB); ⁴⁾ Glasübergang P(3HB-co-4HB); ⁵⁾ Schmelzpeak P(3HB)

Tab. 16: Zusammenfassung der mittels DSC ermittelten Werkstoffkennwerte Glasübergangstemperatur, Kristallitschmelztemperatur, spezifische Schmelzenthalpie und Kristallinitätsgrad der untersuchten Polymere; jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung

Polymer	Glasübergangs- temperatur T_g [°C]	Kristallitschmelz- temperatur T_m [°C]	Spez. Schmelz- enthalpie ΔH_m [J g ⁻¹]	Kristallinitäts- grad K [%]
SIL (Dow Corning)	n.m.	-40,9 \pm 0,6	19,0 1,9	31,0 \pm 3,1
SIL (NuSil)	n.m.	-43,9 \pm 0,2	19,9 2,1	32,5 \pm 3,4
PUR	-44,3 \pm 2,5	--	--	--
P(4HB)/at.P(3HB)				
100/0 % (w/w)	¹⁾ -48,6 \pm 0,7	67,8 \pm 1,0	58,8 \pm 0,9	77,4 \pm 1,2
85/15 % (w/w)	¹⁾ -43,3 \pm 0,5	66,4 \pm 1,1	55,7 \pm 1,1	73,3 \pm 1,5
70/30 % (w/w)	¹⁾ -39,7 \pm 3,2	66,5 \pm 1,1	50,0 \pm 0,8	65,7 \pm 1,0
	²⁾ -2,9 \pm 1,3	--	--	--
50/50 % (w/w)	¹⁾ -41,0 \pm 1,5	66,3 \pm 0,5	37,4 \pm 0,9	49,2 \pm 1,2
	²⁾ -2,7 \pm 0,3	--	--	--
P(3HB-co-4HB)	-19,7 \pm 0,4	¹⁾ 64,6 \pm 0,1	3,1 \pm 0,4	--
		²⁾ 123,3 \pm 0,3	6,2 \pm 2,6	--
P(4HB)/(PLA-PEG \uparrow -PLA) 85/15 % (w/w)	¹⁾ -47,2 \pm 1,1	³⁾ 69,0 \pm 0,8	88,9 \pm 4,2	--
P(4HB)/(PLA-PEG \downarrow -PLA) 85/15 % (w/w)	¹⁾ -48,4 \pm 1,7	³⁾ 65,1 \pm 1,3	99,6 \pm 4,2	--
¹⁾ P(4HB) assoziiert	³⁾ Schmelzen der kristallinen Anteile von P(4HB) und PLA-PEG-PLA			
²⁾ P(3HB) assoziiert	n.m. Nicht messbar, da Kühlung nur bis max. -90°C möglich			

Aus den durchgeführten DSC-Untersuchungen können im Wesentlichen folgende Erkenntnisse abgeleitet werden:

- Die Glasübergangstemperatur aller untersuchten Werkstoffe liegt unterhalb der Einsatztemperatur von 37°C, bei der entropieelastisches Werkstoffverhalten vorliegt.
- Alle untersuchten Werkstoffe mit Ausnahme des amorphen PUR und der amorphen at.P(3HB) sind teilkristallin.
- Es werden materialspezifische Kristallitschmelztemperaturen bei ca. -42°C (SIL), 67°C (P(4HB)) und 123°C (P(3HB) im Copolymer P(3HB-co-4HB)) detektiert. Das Schmelzen kristalliner Anteile des Copolymers PLA-PEG-PLA erfolgt im gleichen Temperaturbereich wie P(4HB).
- Der Kristallinitätsgrad von Silikon beträgt ca. 32 %. Der Kristallinitätsgrad von P(4HB) in den P(4HB)/at.P(3HB)-Blends sinkt mit abnehmendem P(4HB)-Anteil von 77 % auf 49 %. Aussagen zur Kristallinität der Copolymere PLA-PEG-PLA sind aufgrund von Überlagerungen von deren Schmelzpeaks mit P(4HB)-Schmelzpeaks nicht möglich.

3.2.3 Molekulargewichtsmessung von Polymermaterialien zur Untersuchung des Einflusses der Sterilisation und Degradation

Zur Untersuchung des Einflusses von Sterilisationsprozessen und der Degradation auf die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten biodegradierbaren, teilkristallinen Polymermaterialien wird die Gel-Permeations-Chromatographie (GPC) angewendet. Durch das vollständige Lösen der Proben im Eluenten ist eine chromatographische Untersuchung möglich. Mittels

GPC können somit die Molekulargewichtsverteilung und die Molekulargewichtsmittelwerte M_n (arithmetischer Mittelwert) und M_w (Gewichtsmittel) von Polymeren bestimmt werden. Die Messungen erfolgen mit einer SECcurity GPC-Anlage (PSS, Deutschland), die neben einem Brechungsindex-Detektor mit einem Viskositätsdetektor η 2010 (WGE Dr. Bures, Deutschland) ausgestattet ist. Die Trennung erfolgt durch drei in Reihe geschaltete Trennsäulen mit den Porositäten $1 \cdot 10^3 \text{ \AA}$, $1 \cdot 10^5 \text{ \AA}$ und $1 \cdot 10^6 \text{ \AA}$, denen zusätzlich eine Vorsäule vorgeschaltet ist. Als Eluent wird ethanolstabilisiertes Chloroform bei einer Flussrate von 1 ml min^{-1} eingesetzt. Die Kalibrierung erfolgt mit zwölf eng verteilten Polystyrolstandards im Bereich von 376 bis $2.570.000 \text{ g mol}^{-1}$.

3.2.4 Messung der Oberflächenenergie als einen Einflussfaktor auf die Implantat-Gewebe-Interaktion

Die Oberflächenenergie von Implantaten beeinflusst in entscheidender Weise deren Interaktion mit dem umliegenden Gewebe. Priya *et al.* haben gezeigt, dass die Adhäsion humaner Tenonfibroblasten an dem kommerziellen Aurolab Aqueous Drainage Implant (Aurolab, Indien) und dem BAERVELDT® GDI entscheidend durch deren Oberflächenenergie beeinflusst wird [180]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden verschiedene kommerzielle sowie eigenentwickelte GDI hinsichtlich der Oberflächenenergie untersucht. Hierzu erfolgen Kontaktwinkelmessungen (OCA 20, DataPhysics Instruments GmbH, Deutschland) mittels der Sessile-Drop-Methode und den Medien Wasser und Methanol bei einem Tropfenvolumen von 1 \mu l und einer Förderrate von $0,1 \text{ \mu l s}^{-1}$.

An der Grenze zwischen Festkörper, Tropfenmedium und Luft bildet sich jeweils ein durch den Kontaktwinkel θ definierter Gleichgewichtszustand der Oberflächenspannung der Flüssigkeit σ_{FL} , der Oberflächenenergie des Festkörpers σ_{FK} sowie der Grenzflächenenergie zwischen Flüssigkeit und Festkörper σ_{LS} aus, der durch die Young-Gleichung (Formel 3) beschrieben werden kann. Die Oberflächenenergie des Festkörpers stellt eine Summe verschiedener Komponenten, hauptsächlich aber dispersiver und polarer Anteile, dar ($\sigma_S = \sigma_S^D + \sigma_S^P$). Die Methode nach Owens, Wendt, Rabel und Kaelble ermöglicht durch Kontaktwinkelmessungen mit mindestens zwei Medien mit unterschiedlicher, bekannter Oberflächenspannung (Wasser: $\sigma_{FL} = 72,8 \text{ mN m}^{-1}$, $\sigma_{FL}^D = 26,4 \text{ mN m}^{-1}$, $\sigma_{FL}^P = 46,4 \text{ mN m}^{-1}$; Methanol: $\sigma_{FL} = 22,7 \text{ mN m}^{-1}$, $\sigma_{FL}^D = 16 \text{ mN m}^{-1}$, $\sigma_{FL}^P = 6,7 \text{ mN m}^{-1}$) eine Ermittlung der Oberflächenenergie des Festkörpers entsprechend Formel 4, die die Struktur einer Geradengleichung ($y = mx + n$) aufweist.

$$\cos \theta = \frac{\sigma_{FK} - \sigma_{LS}}{\sigma_{FL}} \quad (3)$$

$$\frac{\sigma_{FL}(1 + \cos \theta)}{2\sqrt{\sigma_{FL}^D}} = \sqrt{\sigma_{FK}^P} \sqrt{\frac{\sigma_{FL}^P}{\sigma_{FL}^D}} + \sqrt{\sigma_{FK}^D} \quad (4)$$

Der dispersive und polare Anteil der Festkörper-Oberflächenenergie resultiert entsprechend aus dem y-Achsenabschnitt bzw. der Steigung einer Regressionsgeraden [181].

3.2.5 Messung der Oberflächenrauigkeit als einen Einflussfaktor auf die Implantat-Gewebe-Interaktion

Choritz *et al.* haben gezeigt, dass die Oberflächenrauigkeit von GDI einen entscheidenden Einfluss auf die Adhäsion von Tenonfibroblasten *in vitro* bzw. auf die Inzidenz einer postoperative IOD-Steigerung infolge einer fibrosebedingten Abkapselung des Implantates *in vivo* besitzt [182]. Im Rahmen dieser Arbeit werden verschiedene kommerzielle sowie eigenentwickelte GDI hinsichtlich der Oberflächenrauigkeit untersucht. Die Rauigkeitsmessung erfolgt auf Basis der konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopie (engl. confocal laser scanning microscopy, CLSM) mittels eines Olympus LEXT OLS 3000 Mikroskops (Olympus, Japan). Auf repräsentativen Oberflächenbereichen entlang einer Messstrecke l_{CLSM} von 125 μm oder 250 μm erfolgt eine Messung des Oberflächenprofils $Z_{CLSM}(x)$ mit einer vertikalen Auflösung von 4 μm , woraus zum Vergleich mit entsprechenden Literaturwerten jeweils der arithmetische bzw. quadratische Mittelrauwert R_a bzw. R_q abgeleitet werden kann (Formel 5).

$$R_a = \frac{1}{l_{CLSM}} \int_0^{l_{CLSM}} |Z_{CLSM}(x)| dx \quad R_q = \sqrt{\frac{1}{l_{CLSM}} \int_0^{l_{CLSM}} Z_{CLSM}^2(x) dx} \quad (5)$$

Im Gegensatz zur Formabweichung bzw. Welligkeit, Gestaltabweichungen erster und zweiter Ordnung, bezieht sich die Rauigkeit auf eine Gestaltabweichung dritter bis fünfter Ordnung, wobei die Größenordnung der Gestaltabweichung mit zunehmender Ordnung abnimmt. Da kein Einfluss der Formabweichung bzw. Welligkeit auf die Implantat-Gewebe-Interaktion zu erwarten ist, werden Profilabweichungen über 25 μm nicht berücksichtigt.

3.2.6 Morphologische Untersuchungen mittels Rasterelektronenmikroskopie

Zur Untersuchung der Oberflächenbeschaffenheit von GDI sowie von GDI-Materialien erfolgen im Rahmen der Arbeit rasterelektronenmikroskopische (REM) Untersuchungen mit Hilfe eines Philips XL 30 ESEM (Philips, Eindhoven, Niederlande) sowie eines Quanta 250 FEG Rasterelektronenmikroskops (FEI, USA). Je nach Material erfolgen die Untersuchungen im ESEM- bzw. SEM-Modus (engl. (environmental) scanning electron microscopy) bei Nieder- bzw. Hochvakuum (1,2 mbar bzw. $1 \cdot 10^{-5}$ mbar) und einer Beschleunigungsspannung im Bereich von 10 kV bis 12 kV.

3.3 Fertigungstechnologien für Glaukomstents

3.3.1 Tauchverfahren zur Fertigung röhrenförmiger Glaukomstent-Grundkörper

Die Fertigung des röhrenförmigen Glaukomstent-Grundkörpers erfolgt in einem halbautomatischen Tauchverfahren. Glaukomstent-Grundkörper aus den Materialien

- PUR und
- P(4HB)/at.P(3HB)-Blends

werden auf diese Weise hergestellt. Mit einem Tauchroboter (KSV NIMA, Finnland) werden jeweils gleichzeitig zwei zylindrische Tauchdorne aus rostfreiem Federstahldraht (Werkstoff entsprechend EN 10270-3-1.4310, Gutekunst + Co.KG, Deutschland) mit einem Durchmesser von 0,3 mm und einer Länge von 60 mm wiederholt mit einem definierten Geschwindigkeits-Regime in eine entsprechende Polymerlösung getaucht. Nach einem Tauchgang erfolgt eine mindestens 10-minütige Trocknung der Tauchdorne unter dem Laborabzug. Nach der Trocknungsphase werden die Tauchdorne um 180° gedreht und erneut getaucht, so dass eine gleichmäßige Verteilung der Wandstärke über die Halbzeug-Länge erreicht wird. Der Vorgang wird so oft wiederholt, bis die gewünschte Wandstärke erreicht ist. Nach dem Tauchprozess werden die Halbzeuge für 24 h im Vakuumtrockenschrank (VTS) bei 40°C gelagert. Anschließend werden die Halbzeuge entformt. Zum Entformen werden die Endstücke der Halbzeuge mit einem Skalpell entfernt, die Halbzeuge mit flüssigem Stickstoff gekühlt und vom Dorn gezogen. Ein Schema eines Tauchzyklus sowie die Grenzfläche zwischen Tauchlösung und zylindrischem Tauchdorn sind in Abb. 22 dargestellt. Relevante geometrische Größen des Polymer-Halbzeuges sind die Wandstärke t sowie der Halbzeug-Außen- bzw. Halbzeug-Innenradius r_a bzw. r_i .

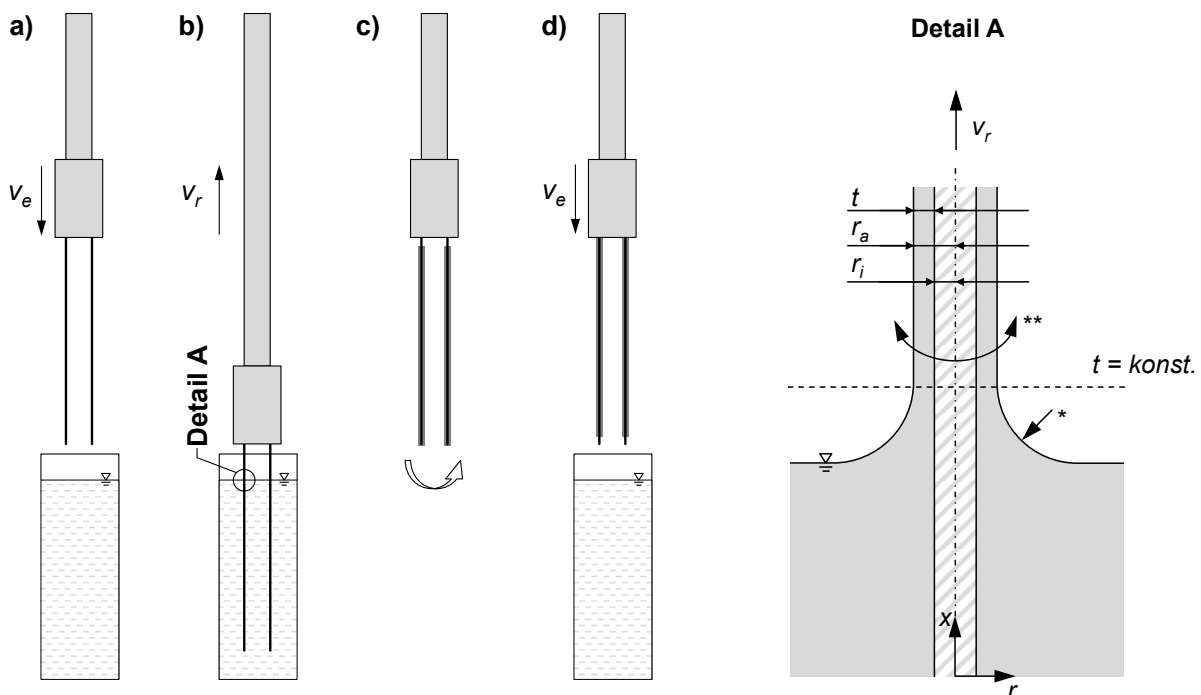


Abb. 22: Schema eines Tauchzyklus: Eintauchen der Tauchdorne in Polymerlösung mit definierter Eintauchgeschwindigkeit v_e (a), Herausziehend der Tauchdorne aus Polymerlösung mit definierter Rückzugsgeschwindigkeit v_r (b), Trocknung von ca. 10 Minuten und anschließende Drehung der Tauchdorne um 180° (c) sowie Start des zweiten Tauchzyklus (d); **Detail A:** Filmbildung bei Fertigung röhrenförmiger Polymer-Halbzeuge im Tauchverfahren: über Meniskus mit vertikaler Krümmung (*) bildet sich ein Film mit konstanter Wandstärke; Neben der vertikalen liegt weiterhin eine radiale Krümmung vor (**); nach [183]

Zur Vorhersage optimaler Tauchparameter sind theoretische Vorbetrachtungen zum Wandstärkezuwachs in Abhängigkeit von den Fluideigenschaften und der Rückzugsgeschwindigkeit v_r als entscheidende Tauchparameter möglich. Die Formel nach White und Tallmadge

(Formel 6) erlaubt eine theoretische Vorhersage der Halbzeug-Wandstärke t in Abhängigkeit von den Tauchparametern. Dabei stellt Ca die Kapillarzahl und Go die Goucherzahl dar. Die Kapillarzahl ist kennzeichnend für die Rückzugsgeschwindigkeit v_r und beschreibt das Verhältnis zwischen Viskositäts- und Oberflächenspannungstermen. Die Goucherzahl setzt den Halbzeug-Innenradius r_i und die Kapillarlänge a_K ins Verhältnis (Formel 7). Als Grundlage zur Vorhersage der Wandstärke t sind weiterhin die dynamische Viskosität η , die Oberflächenspannung σ_{FL} sowie die Dichte ρ der Polymer-Tauchlösung und die Erdbeschleunigung $g = 9,81 \text{ m s}^{-2}$ erforderlich [183].

$$t = r_i \cdot 0,944 Ca^{\frac{2}{3}} \left\{ \sqrt{2} Go \left[\frac{2,4 Go^{0,85}}{1 + 2,4 Go^{0,85}} + \frac{1}{2 Go} \right] \right\}^{-1} \quad (6)$$

$$Ca = \frac{\eta v_r}{\sigma_{FL}} \quad Go = \frac{r_i}{a_K} = r_i \left(\frac{\rho g}{2 \sigma_{FL}} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (7)$$

Am Beispiel von PUR ist in Abb. 23 der theoretische Einfluss der Parameter Tauchlösungszusammensetzung, die einen Einfluss auf die Dichte, die Oberflächenspannung und die dynamische Viskosität ausübt, und Rückzugsgeschwindigkeit auf den Wandstärkezuwachs dargestellt. Die dargestellte Parameterstudie basiert auf einer Polymerlösung aus 7 % PUR in Dimethylformamid (DMF, Rotipuran, Carl Roth GmbH & Co KG, Deutschland). Zur Anpassung der Lösungsviskosität erfolgt eine Vermischung der 7 %igen PUR/DMF-Lösung mit dem Lösungsmittel Tetrahydrofuran (THF, Rotisol HPLC unstabilisiert, Carl Roth GmbH & Co KG, Deutschland) in den Mischungsverhältnissen 1/2,5; 1/1; 2,5/1; 3,5/1 und 4,5/1.

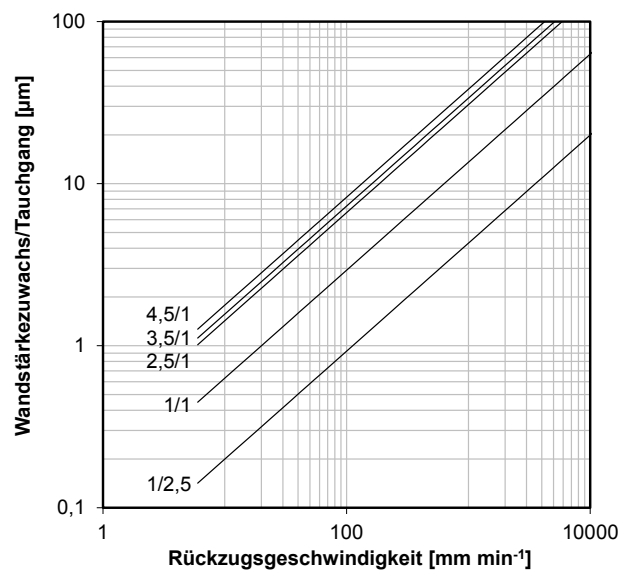


Abb. 23: Theoretischer Wandstärkezuwachs je Tauchgang nach White und Tallmadge in Abhängigkeit von der Rückzugsgeschwindigkeit am Beispiel verschiedener Tauchlösungen basierend auf PUR/DMF 7/93 % (w/w) Stammlösung mit THF in den Mischungsverhältnissen 1/2,5; 1/1; 2,5/1; 3,5/1 und 4,5/1 % (w/w)

Als Grundlage für die Berechnung des theoretischen Wandstärkezuwachses je Tauchgang erfolgt die Messung der dynamischen Viskosität (Haake RheoStress 1 mit DC60/1 Sensor und Doppelkonus (60 mm, 1°), Thermo Fischer Scientific Inc., USA) und die Messung der Oberflächenspannung der fünf Polymerlösungen nach der Kapillaren-Steighöhenmethode. Die Dichte der verschiedenen Polymerlösungen wird auf Grundlage der Dichte ($\rho_{PUR} = 1120 \text{ Kg m}^{-3}$, $\rho_{DMF} = 950 \text{ Kg m}^{-3}$, $\rho_{THF} = 890 \text{ Kg m}^{-3}$) und des Anteils der Einzelkomponenten interpoliert. Aus derartigen Untersuchungen sowie entsprechenden Tauch-Vorversuchen abgeleitete, optimale Tauchlösungs-Zusammensetzungen sowie optimale Parameter der Tauchprozesse sind in Tab. 17 bzw. Tab. 18 zusammengefasst.

Die Qualitätskontrolle der hergestellten Glaukomstent-Grundkörper erfolgt mit einem Zwei-Achsen-Laserscanner (ODAC32XY, Zumbach Electronic, Schweiz). Die Messung der Halbzeug-Durchmesser $d_y(x)$ und $d_z(x)$ erfolgt in Abständen von 0,5 mm über die gesamte Halbzeug-Länge. Der Halbzeug-Außendurchmesser $d_a(x)$ ergibt sich entsprechend Formel 8.

Tab. 17: Typische Zusammensetzungen der Tauchlösungen zur Fertigung von Glaukomstent-Grundkörpern aus PUR und P(4HB)/at.P(3HB)-Blends

	PUR	P(4HB)/at.P(3HB)-Blends
Basispolymere	<ul style="list-style-type: none"> PUR (Pellethane 2363-80 AE, Lubrizol Advanced Materials Inc., USA) 	<ul style="list-style-type: none"> P(4HB) (PHA4400, Tephac Inc., USA) at.P(3HB) (am IBMT synthetisiert)
Lösungsmittel	<ul style="list-style-type: none"> Dimethylformamid (DMF) (Rotipuran, Carl Roth GmbH & Co KG, Deutschland) Tetrahydrofuran (THF) (Rotisol HPLC unstabilisiert, Carl Roth GmbH & Co KG, Deutschland) 	<ul style="list-style-type: none"> Chloroform (CHCl_3) (Baker Analyzed, Avantor Performance Materials B.V., Niederlande)
Mischungsverhältnis	<ul style="list-style-type: none"> Polymer-Stammlösung PUR/DMF 7/93 % (w/w) ¹⁾ Anpassung der Lösungsviskosität (PUR/DMF)/THF 71,5/28,5 % (w/w) ²⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Polymerblend P(4HB)/at.P(3HB) 100/0, 85/15, 70/30 und 50/50 % (w/w) Polymerlösung [P(4HB)/at.P(3HB)]/CHCl_3 8/92 % (w/w)

¹⁾ Ca. 2 Wochen zur vollständigen Lösung des PUR erforderlich

²⁾ Entspricht einer Mischung 2,5:1

Die mittlere Wandstärke t des Halbzeuges ergibt sich aus dem über alle x-Positionen gemittelten Außendurchmesser d_a und dem Halbzeug-Innendurchmesser $d_i = 300 \mu\text{m}$ entsprechend Formel 9.

Tab. 18: Typische Parameter des halbautomatischen Tauchprozesses zur Fertigung von Glaukomstent-Grundkörpern aus PUR und P(4HB)/at.P(3HB)-Blends

Tauchlösung	Eintauchgeschwindigkeit $v_e [\text{mm min}^{-1}]$	Rückzugsgeschwindigkeit $v_r [\text{mm min}^{-1}]$	Trockenzeit nach Tauchgang [min]	Besonderheit
(PUR/DMF)/THF	1000	300	10	-
[P(4HB)/at.P(3HB)]/ CHCl_3	1000	300	20	Minimierung CHCl_3 -Restgehalt: Waschen (2 d dest. H_2O , 2 d CH_4O) und Trocknen (7 d VTS, 40°C)

Als Maß für die Güte hergestellter Halbzeuge ergibt sich die prozentuale Wandstärkeschwankung entlang der Halbzeug-Längsachse Δt_{LA} entsprechend Formel 9 aus der gemessenen maximalen Wandstärkedifferenz ($t_{\max} - t_{\min}$) und der mittleren Wandstärke t (Abb. 24 a).

Als weiteres Maß für die Güte der hergestellten Halbzeuge wird deren Exzentrizität Δt_{QS} , ein Maß für die Wandstärkeschwankung im Halbzeug-Querschnitt, ermittelt. Die Exzentrizität bezeichnet die Abweichung der Halbzeug-Querschnitte von der idealen Kreisringform. Mit Hilfe der minimalen und der maximalen Wandstärke im Halbzeug-Querschnitte kann die Exzentrizität der Polymer-Halbzeuge entsprechend Formel 10 berechnet werden (Abb. 24 b).

$$d_a(x) = \sqrt{\frac{d_y^2(x) + d_z^2(x)}{2}} \quad (8)$$

$$t = \frac{d_a - d_i}{2} \quad \Delta t_{LA} = \frac{t_{max} - t_{min}}{t} \cdot 100 \% \quad (9)$$

$$\Delta t_{QS} = \frac{t_{max} - t_{min}}{t_{max} + t_{min}} \cdot 100 \% \quad (10)$$

Die Bestimmung der Exzentrizität erfolgt wahlweise an beiden Enden der Halbzeuge durch eine Wandstärkenmessung mittels Lichtmikroskop (SZX16 mit UC30 Kamera, Olympus, Japan) und Feinmesstisch (Mitutoyo 164-162, Mitutoyo Deutschland GmbH, Deutschland) oder an drei über die Halbzeug-Länge verteilten Positionen durch eine Wandstärkevermessung mittels Mikro-Computertomographie (μ -CT) (Skyscan 1172, SkyScan, Belgien). Es werden jeweils ein Mittelwert und eine Standardabweichung der Exzentrizität berechnet.

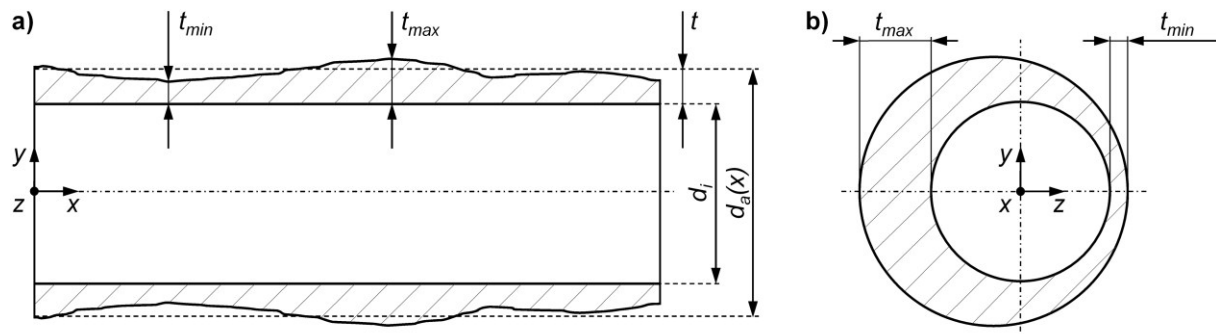


Abb. 24: Schematischer Längs- (a) bzw. Querschnitt (b) durch ein Polymer-Halbzeug zur Veranschaulichung der Wandstärkeschwankung entlang der Längsachse bzw. im Querschnitt

3.3.2 Laserschneiden zur Fertigung mikromechanischer Ventile

Die fs-Laserbearbeitung der Glaukomstent-Grundkörper zur Fertigung von Mikrostrukturen wie Ventilen erfolgt durch den externen Projektpartner Laser Zentrum Hannover e.V. (LZH). Ein Schema zur fs-Laserbearbeitung ist in Abb. 25 dargestellt. Es wird ein fs-Laser (Spectra-Physics, USA) verwendet, der Pulse von 50 fs bei einer Frequenz von 1 kHz mit einer Pulsenenergie von 3,5 mJ und einer Wellenlänge von 780 nm liefert. Die Regelung der Laserleistung erfolgt durch einen Filter in Kombination mit einem Leistungsmesser. Die Laserbearbeitung erfolgt bei einer Leistung im Mikrojoule-Bereich. Ein weiterer Filter dient zur Strahlformung. Durch ein Objektiv wird der Laserstrahl auf das zu bearbeitende Halbzeug fokussiert. Ein x-y-z-Positionierungssystem sowie eine Rotationsachse (Aerotech Laserturn 5, Aerotech, Inc., USA) ermöglichen durch die Translation bzw. Rotation des Polymerhalbzeuges unter dem Laserstrahl eine variable Schneidgeometrie. Die Schneidgeschwindigkeit beträgt 1 bis

5 mm s^{-1} . Eine Kamera ermöglicht die Beobachtung der Laserbearbeitung [184]. Die fs-Laserbearbeitung ermöglicht Schneidkonturen mit einer Schnittbreite von ca. $20 \text{ }\mu\text{m}$.

Für die Fertigung von Fixierungselementen für Glaukomstents kommt am IBMT eine Laserschneidanlage (LP1007, Wild Emco Lasertec, Österreich) mit einem CO_2 -Laser (Diamond 64 Laser, Coherent Inc., USA) zur Anwendung. Die Ausgangsleistung des Lasers von 150 W wird mit Hilfe eines Strahlteilers auf $2,5 \text{ W}$ reduziert. Die Regelung der Laserleistung erfolgt durch Variation der Pulsdauer. Ein typischer Wert bei der Bearbeitung von Polymerproben ist eine Pulsdauer von $15 \text{ }\mu\text{s}$ bei einer Frequenz von 1 kHz mit einer Pulsenergie von $50 \text{ }\mu\text{J}$ und einer Wellenlänge von $10,6 \text{ }\mu\text{m}$. Die Fokussierung des Laserstrahls auf das zu bearbeitende Polymerhalbzeug erfolgt mit Hilfe einer Linse. Die Translation des Laserschneidkopfes in Verbindung mit einer Rotation des Polymerhalbzeuges ermöglicht, ähnlich wie bei der fs-Laserbearbeitung, das Schneiden variabler Geometrien [185]. Als Schneidgas dient Druckluft mit einem Druck von $1,5 \text{ bar}$. Die Schneidgeschwindigkeit beträgt $0,2 \text{ mm s}^{-1}$. Die CO_2 -Laserbearbeitung ermöglicht Schnittkonturen mit einer Schnittbreite von ca. $90 \text{ }\mu\text{m}$.

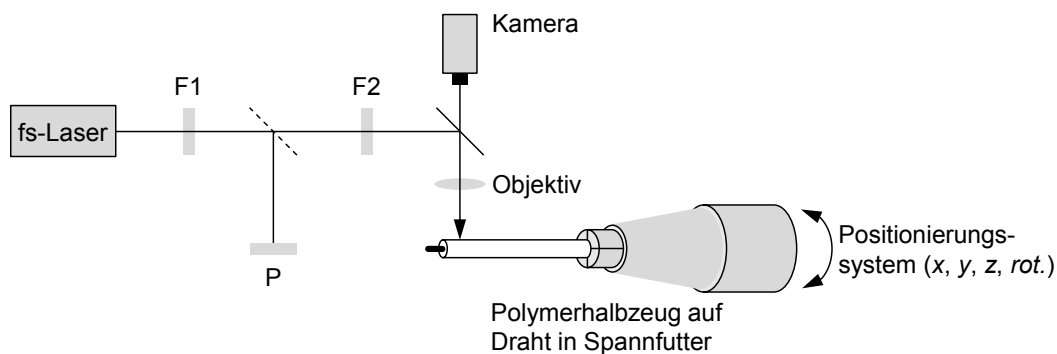


Abb. 25: Schema zur fs-Laserbearbeitung von Polymerhalbzeugen; F1: Filter zur Leistungsregelung, P: Leistungsmesser und F2: Filter zur Strahlformung und Polarisierung; nach [184]

3.3.3 Sprühbeschichtung von Glaukomstents mit Polymer-Pharmakon-Gemischen

Die Beschichtung von Glaukomstents mit Polymer-Pharmaka-Gemischen erfolgt im Sprühverfahren mit der am IBMT entwickelten automatischen Beschichtungsanlage RAMSES 1b unter Reinraumbedingungen (Abb. 26). Über die Parameter des Beschichtungsprozesses, insbesondere den Abstand zwischen dem zu beschichtenden Objekt und der Sprühdüse a_s , den Druck im Sprühlösungs-Reservoirbehälter p_L sowie in der Sprühdüse p_s , die Sprühdüsen-Öffnung D_s , die Drehzahl des zu beschichtenden Glaukomstents n_s sowie den Traversierungsweg und die -frequenz a_T und f_T kann Einfluss auf die Qualität der Beschichtung genommen werden. Typische Parameter des Sprühprozesses sind $a_s = 30 \text{ mm}$, $p_L = 0,3 \text{ bar}$, $p_s = 0,2 \text{ bar}$, $D_s = 1,7$, $n_s = 12 \text{ min}^{-1}$ und $f_T = 0,5 \text{ Hz}$. Der Traversierungsweg a_T sollte stets größer als das zu beschichtende Implantat gewählt werden, so dass es zu keiner übermäßigen Beschichtung in den Wendepunkten kommt.

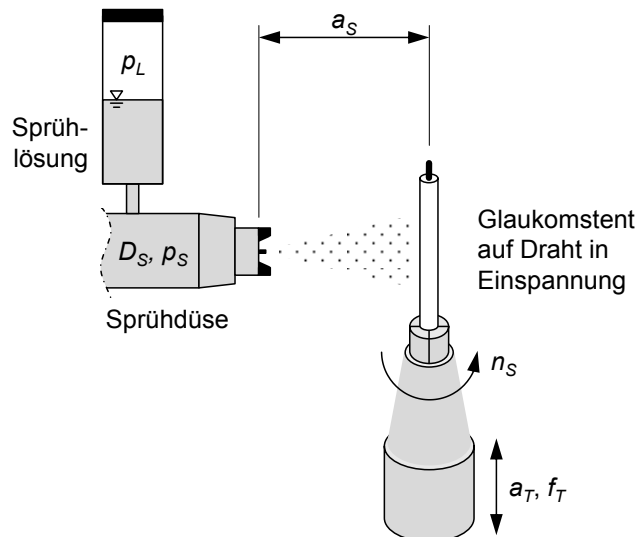


Abb. 26: Schema zur Sprühbeschichtung von Glaukomstents; Sprühdüse und Sprühlösung mit Parametern Düsenöffnung D_S , Sprüh- und Lösungsdruck p_S , p_L sowie Glaukomstent auf Draht in Einspannung mit Parametern Drehzahl n_S , Traversierungsweg und -frequenz a_T , f_T

3.3.4 Fertigung funktionaler Elemente von Glaukomstents mittels Electrospinning

Im Rahmen der Arbeit werden funktionale Glaukomstent-Elemente mit Hilfe des Electrospinning-Verfahrens hergestellt: (i) eine biodegradierbare, semipermeable Membran, die als initialer Strömungswiderstand der postoperativen Hypotonie entgegenwirkt und mit zunehmender Implantationszeit degradiert und (ii) ein biodegradierbares LDD-System zur schnellen Freisetzung eines antifibrotischen Pharmakons. Weiterhin werden Degradations-Probekörper zur Beurteilung des Degradationsverhaltens *in vitro* mittels Electrospinning hergestellt.

Der Versuchsaufbau für die Herstellung **biodegradierbarer, semipermeabler Membranen** mit Hilfe des Electrospinning-Verfahrens ist in Abb. 27 schematisch dargestellt. Angestrebt wird ein Verschluss des axialen Glaukomstent-Einstromlumens mit einer flusslimitierenden, biodegradierbaren Membran. Hierzu wird eine spezielle Halterung für den Glaukomstent entwickelt. Die Halterung wird im Winkel von 45° im Abstand a_S zu der Düse positioniert und rotiert mit einer definierten Drehzahl n_S . Aus der Düse wird mit Hilfe einer Spritzenpumpe eine definierte Flussrate Q_{ES} der Polymerlösung gepumpt. Zwischen der Düse und der Zielstruktur wird eine definierte Hochspannung U_{ES} mit Hilfe einer Hochspannungsquelle angelegt. Über die Bearbeitungszeit t_{ES} kann auf die Membran-Dicke Einfluss genommen werden.

Als Grundlage für die Herstellung eines **biodegradierbaren LDD-Systems** dienen Polymerfolien, die mit Hilfe des Electrospinning-Verfahrens hergestellt werden (Abb. 28). Anstelle des Glaukomstents auf der Halterung, wie bei der Herstellung biodegradierbarer, semipermeabler Membranen, wird eine rotierende Messingwalze (26 mm Durchmesser) mit einem Traversierungsweg von ca. 20 mm und einer -frequenz von 1 Hz besponnen.

Der Electrospinning-Aufbau zur Herstellung von **Degradations-Probekörpern** für die *in vitro* Degradationsstudie entspricht dem Aufbau zur Herstellung des biodegradierbaren LDD-

Systems (Abb. 28). Aus den hergestellten elektrogesponnenen Polymerfolien werden kreisrunde Plättchen mit einem Durchmesser von 6 mm ausgestanzt und in Glasvials verpackt. Die Prozessparameter der Electrospinning-Anwendungen sind in Tab. 19 zusammengefasst.

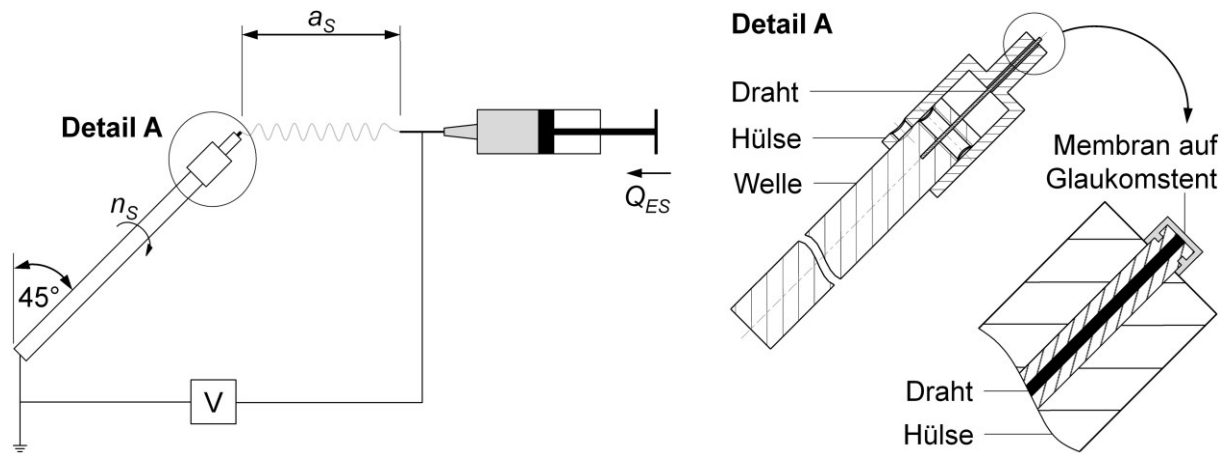


Abb. 27: Schematische Darstellung des Electrospinning-Versuchsaufbaus zur Fertigung einer flusslimitierenden, biodegradierbaren Membran auf der Stirnseite eines Glaukomstents

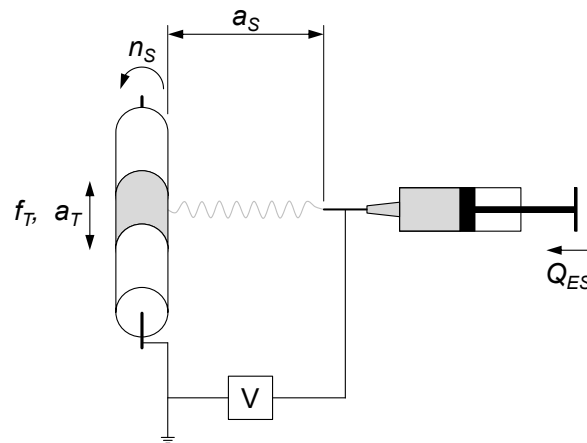


Abb. 28: Schematische Darstellung des Electrospinning-Versuchsaufbaus zur Fertigung von Polymerfolien als Grundlage für die Herstellung eines biodegradierbaren LDD-Systems

Tab. 19: Electrospinning-Prozessparameter zur Herstellung von Glaukomstent-Prototypen mit einer flusslimitierenden, biodegradierbaren Membran (Realisierung unterschiedlicher Membrandicken über die Bearbeitungszeit) und von Polymerfolien als Grundlage zur Herstellung eines biodegradierbaren LDD-Systems bzw. von Degradations-Probekörpern

Parameter		Flusslimitierende, biodegradierbare Membran	Biodegradierbares LDD-System	Degradations-Probekörper
Polymerlösung	Polymergehalt	11,3 % (w)	11,3 % (w)	11,3 % (w)
	Zusammensetzung	590 mg P(4HB), 4440 mg CHCl ₃ , 790 mg CH ₄ O	590 mg P(4HB), 104 mg ASS, 4440 mg CHCl ₃ , 790 mg CH ₄ O	590 mg P(4HB), 4440 mg CHCl ₃ , 790 mg CH ₄ O
Klima	Temperatur	23,5°C	22°C	22°C
	Luftfeuchtigkeit	23 %	20 %	20 %
Abstand a_s		11 cm	10 cm	10 cm
Drehzahl n_s		126 min ⁻¹	1,7 V = 400 min ⁻¹	2 V = 500 min ⁻¹
Flussrate Q_{ES}		0,05 ml h ⁻¹	2 ml h ⁻¹	2 ml h ⁻¹
Bearbeitungszeit t_{ES}		2, 4 und 6 min	60 min	30 min
Hochspannung U_{ES}		12 kV	20 kV	20 kV

4 Numerische und experimentelle Methoden der Struktur- und Strömungsmechanik zur Entwicklung und Prüfung von Glaukomstents

4.1 Die Finite-Elemente-Analyse und die numerische Strömungsmechanik als Werkzeuge zur Glaukomstent-Designentwicklung

Der im Rahmen der vorliegenden Arbeit technisch realisierte Mikrostent zur Glaukomtherapie weist ein mikromechanisches Ventil zur Inhibition der okulären Hypotonie auf. Zur Dimensionierung des Ventils, als eine der entscheidenden Glaukomstent-Komponenten, kommen die FEA sowie die numerische Strömungsmechanik (engl. computational fluid dynamics, CFD) zur Anwendung.

Das Konzept des mikromechanischen Ventils wird ausführlich in der zugehörigen Patentschrift von Schmidt *et al.* [186] beschrieben. Das Ventil weist eine zungenartige Form auf und ist auf der Wandfläche des Glaukomstents lokalisiert. Der Glaukomstent stellt eine Verbindung zwischen dem Einstrombereich, der Vorderkammer des Auges, und einem Ausstrombereich, z.B. dem Suprachoroidalraum, dar (Abb. 29).

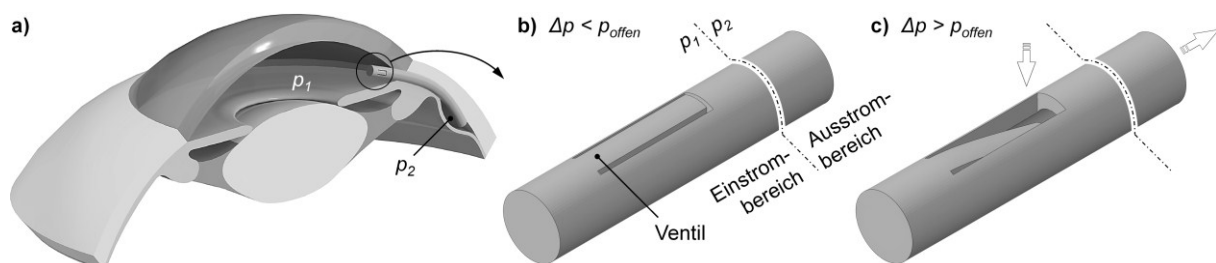


Abb. 29: Konzept eines mikromechanischen Ventils zur automatischen IOD-Regelung: **a)** Lokalisation des Ventils im Einstrombereich eines im Auge implantierten Glaukomstents (Schema), **b)** Ventil geschlossen unter physiologischen Druckverhältnissen und **c)** geöffnet bei überschrittenem physiologischen Druckniveau in der Vorderkammer des Auges; nach [184, 187]

Das Ventil befindet sich im Einstrombereich des Glaukomstents. Unter physiologischen Druckverhältnissen im Auge ist das Ventil geschlossen und es erfolgt keine Drainage durch das Implantat. Mit einem steigenden IOD und einer daraus resultierenden steigenden Druckdifferenz Δp zwischen Ein- und Ausstrombereich des Implantates biegt sich das Ventil unter der Drucklast in das Lumen des Glaukomstents. Sobald der Öffnungsdruck des Ventils p_{offen} überschritten ist, kommt es zu einer stetigen Zunahme des Strömungsquerschnittes. Infolge dessen kann Kammerwasser durch das Ventil in den Glaukomstent und von dort in den Ausstrombereich abgeleitet werden, bis ein physiologisches Druckniveau in der Vorderkammer des Auges erreicht ist und sich das Ventil selbstständig schließt [186]. Durch die nichtlineare Druckdifferenz-Volumenstrom-Charakteristik erlaubt der beschriebene Ventilmechanismus

eine diskontinuierliche Drainage von Kammerwasser im Falle eines erhöhten IOD beim Glaukom. Eine umfassende Zusammenfassung der technischen Realisierung eines mikro-mechanischen Ventils geben Siewert *et al.* [184].

Im Fokus der vorliegenden Arbeit steht die technische Realisierung verschiedener Glaukomstent-Konzepte, basierend auf der biostabilen Metalllegierung NiTi sowie auf biostabilen und biodegradierbaren Polymeren. In diesem Zusammenhang dient die FEA zur Dimensionierung mikromechanischer Ventile auf einen exakt definierten Öffnungsdruck. Weiterhin erfolgen FEA z.B. zur Minimierung der Biegesteifigkeit eines Glaukomstent-Grundkörpers. Untersuchungen mittels CFD bzw. eine Kopplung der fluid- und strukturellen Simulation (engl. fluid structure interaction, FSI) ermöglichen zusätzlich hierzu eine Untersuchung der Druckdifferenz-Volumenstrom-Charakteristik von Ventilmechanismen.

4.1.1 Ausgewählte Anwendungsbeispiele numerischer Methoden der Struktur- und Strömungsmechanik zur Entwicklung von Glaukom-Drainage-Implantaten

In der Literatur existiert eine überschaubare Anzahl von Arbeiten, die eine Untersuchung von GDI mittels numerischer Methoden der Struktur- und Strömungsmechanik thematisieren. Stay *et al.* [188] untersuchen 2005 die nichtlineare Volumenstrom-Druckdifferenz-Charakteristik des Ventilmechanismus des kommerziell erhältlichen AhmedTM GDI unter Berücksichtigung der Fluid-Struktur-Interaktion. Das dreidimensionale Problem wird durch die Kopplung der Navier-Stokes- und der statischen Gleichgewichtsgleichungen in einem zweidimensionalen Reynolds-von Kármán-Modell vereinfacht und mittels eines GAMRES Solvers (engl. generalized minimal residual) iterativ numerisch gelöst. Das beschriebene numerische Modell ist in der Lage, die nichtlineare Volumenstrom-Druckdifferenz-Charakteristik des AhmedTM GDI zu beschreiben, die auf die Fluid-Struktur-Interaktion, also die zunehmende Durchbiegung der Ventil-Membranen mit zunehmendem Volumenstrom (45,4 μm bei 1,6 $\mu\text{l min}^{-1}$ und 77,9 μm bei 20 $\mu\text{l min}^{-1}$) zurückzuführen ist. Es liegt eine sehr gute Übereinstimmung mit entsprechenden experimentellen Untersuchungen vor. Die Autoren beschreiben, dass das numerische Modell im Rahmen von Parameterstudien z.B. durch Variation des Membran-Materials, der Membran-Dicke oder -Länge, zur Einstellung einer gewünschten Volumenstrom-Druckdifferenz-Charakteristik geeignet ist. In diesem Zusammenhang wird dasselbe numerische Modell von Pan *et al.* (2005) [80] genutzt, um eine nachträgliche Implantation eines Polyimid-Rohres in das AhmedTM GDI zu simulieren, wodurch *in vivo* nach der Bildung einer fibrösen Kapsel eine Minimierung des Gesamtströmungswiderstandes des künstlichen Drainageweges durch eine Überbrückung des Ventilmechanismus angestrebt wird.

Kara und Kutlar [148] beschreiben 2010 eine vergleichbare CFD-Analyse des AhmedTM GDI mit Hilfe des Finite-Volumen-Verfahrens und der Software GAMBIT und FLUENT. Darauf aufbauend wird ein neuartiges Mikro-Rückschlagventil, bestehend aus zwei Biegefedern im

Design Fermatscher Spiralen, vorgestellt und mittels CFD analysiert. Das neuartige Ventil weist eine mit dem AhmedTM GDI vergleichbare nichtlineare Volumenstrom-Druckdifferenz-Kennlinie auf, wobei der Strömungswiderstand erst bei einer höheren Flussrate von $5 \mu\text{l min}^{-1}$ im Vergleich zu $2,5 \mu\text{l min}^{-1}$ stark abnimmt.

Gardiner *et al.* [189] beschreiben 2010 ein numerisches Modell zur Untersuchung des Kammerwasserflusses im Auge unter Berücksichtigung der Kammerwasserproduktion und -drainage über den konventionellen trabekulären, den unkonventionellen uveoskleralen sowie einen chirurgisch geschaffenen Weg. Im Fokus der Untersuchungen steht u.a. die Druckverteilung im Filterkissen sowie im Subkonjunktivalraum nach einer Trabekulektomie insbesondere in Abhängigkeit von der Filterkissengeometrie und dem Vorhandensein einer fibrovaskulären Filterkissenwand. Es wird gezeigt, dass Narbengewebe die Durchlässigkeit des Filterkissens und damit die IOD-Senkung reduziert. Weiterhin zeigt sich, dass kleine Filterkissen im Vergleich zu größeren Filterkissen zu einem größeren IOD führen. Die Untersuchungen erfolgen mit Hilfe der Software COMSOL Multiphysics.

Sassetti *et al.* [190] beschreiben 2012 die Untersuchung der strömungsmechanischen Eigenschaften eines aktiv regelbaren Membran-Ventils in einer voll gekoppelten dreidimensionalen fluid-strukturmechanischen Simulation mit Hilfe der open-source Software PETSc-FEM (engl. portable, extensible toolkit for scientific computation). Zur Validierung des numerischen Modells erfolgt eine Simulation des AhmedTM GDI in Anlehnung an Stay *et al.* [188] sowie Kara und Kutlar [148]. Die PETSc-FEM Simulation liefert hierzu vergleichbare Ergebnisse. Das vorgestellte neue Membran-Ventil minimiert die Gefahr einer Hypotonie, da es einen passiven Strömungswiderstand von ca. $13 \text{ mmHg}/\mu\text{l min}^{-1}$ besitzt, der im Vergleich zum AhmedTM GDI bei einem Volumenstrom von $2 \mu\text{l min}^{-1}$ annähernd viermal größer ist. Die Regelbarkeit der Durchbiegung der Membran des Ventils durch das Anlegen einer elektrischen Spannung ermöglicht die Variation des Strömungswiderstandes über einen weiten Bereich bis hin zu $0,36 \text{ mmHg}/\mu\text{l min}^{-1}$, was *in vivo* insbesondere nach der Bildung einer fibrösen Kapsel interessant erscheint. Der Gesamt-Strömungswiderstand des künstlichen Drainageweges, der sich aus dem Strömungswiderstand von GDI und fibröser Kapsel ergibt, kann somit im Verlauf der Implantationszeit auf einem konstanten Level gehalten werden, wodurch eine Minimierung der Gefahr eines steigenden IOD mit zunehmender Implantationszeit, wie sie beim AhmedTM GDI vorliegt, möglich ist.

Villamarin *et al.* [191] entwickelten 2012 ein dreidimensionales CFD Modell des Auges, basierend auf der realen Geometrie eines humanen Spenderauges. Das CFD-Modell ermöglicht die Untersuchung des Kammerwasserflusses im Auge unter physiologischen Bedingungen sowie im Glaukomfall und dient damit als Werkzeug zur Evaluierung Chirurgischer Verfahren der Glaukomtherapie (z.B. Trabekulektomie) oder von GDI. Mit Hilfe der Software ICEM und ANSYS CFX (Ansys Inc., USA) erfolgte u.a. die CFD-Analyse des Einflusses einer

Trabekulektomie sowie der Implantation eines EX-PRESS® V50 (Optonol Ltd., Israel). Die simulierten chirurgischen Therapien senken den IOD annähernd auf das Niveau des angenommenen Druckes im Ausstromgebiet von 7 mmHg, wobei die Drucksenkung bei der Trabekulektomie mit 7,1 mmHg im Vergleich zum EX-PRESS® GDI mit 8 mmHg geringfügig größer ist. Als Ursache hierfür wird der größere Strömungswiderstand des EX-PRESS® GDI diskutiert, der zur Vermeidung einer Hypotonie dient.

4.1.2 Entwicklung von Ventilen für Mikrostensts zur Glaukomtherapie mittels numerischer Methoden der Struktur- und Strömungsmechanik – verwendete Software und grundlegende Konvergenzstudien

Die Einordnung der im Rahmen der vorliegenden Arbeit angewandten numerischen Methoden der Struktur- und Strömungsmechanik in den Entwicklungsprozess von Ventilen für Mikrostensts zur Glaukomtherapie ist in Abb. 30 dargestellt. Die Ventil-Dimensionierung mittels FEA stellt eine zentrale Fragestellung der Arbeit dar und erfolgt mit Hilfe der Software ABAQUS (Simulia, Dessault Systèmes, USA). Zusätzlich hierzu wird ein FSI-Modell unter Nutzung der Software ANSYS (Ansys Inc., USA) etabliert, welches beispielhaft für ein ausgewähltes Ventil zusätzliche Informationen bzgl. dessen strömungsmechanischer Eigenschaften liefert.

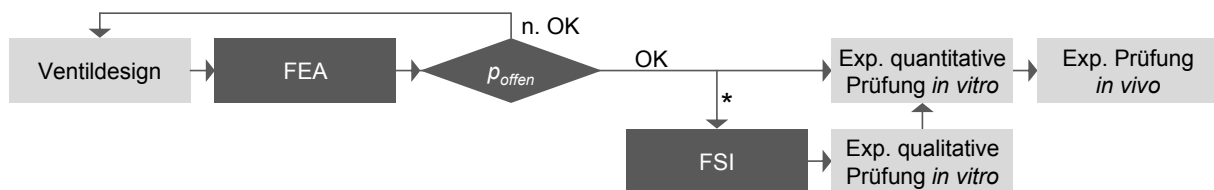


Abb. 30: Einordnung numerischer Methoden der Struktur- und Strömungsmechanik (dunkelgrau) in den Entwicklungsprozess von Ventilen für Mikrostensts zur Glaukomtherapie; * Beispielhafte Untersuchung eines Ventils

Im Rahmen der durchgeführten FEA werden dreidimensionale Glaukomstent-Modelle untersucht. Zur Diskretisierung stehen in ABAQUS verschiedene Kontinuumselemente mit einer linearen bzw. quadratischen Interpolation der Verschiebungen (z.B. C3D8 bzw. C3D20) sowie mit voller bzw. reduzierter Integration (z.B. C3D8 bzw. C3D8R) zur Verfügung. Zur Untersuchung des Konvergenzverhaltens der verschiedenen Kontinuumselemente bei monotoner Netzverfeinerung ist ein Vergleich der mittels FEA berechneten Durchbiegung δ_{FEA} eines einseitig fest eingespannter Kragträgers unter Flächenlast mit der entsprechenden strengen Lösung δ_{Balken} nach der Differentialgleichung der Biegelinie sinnvoll [192]. Die Minimierung des relativen Fehlers der Durchbiegung $\Delta\delta = (1 - \delta_{FEA} / \delta_{Balken}) \cdot 100 \%$ bei steigender Elementanzahl ist in Abb. 31 a beispielhaft für die o.g. Kontinuumselemente dargestellt. Alle untersuchten Elementtypen zeigen ein gutes Konvergenzverhalten, wobei Elemente mit einer quadratischen Interpolation der Verschiebungen schneller konvergieren. Aufgrund des im Vergleich hierzu ca. um den Faktor 14 geringeren Rechenaufwandes wird im Rahmen der

vorliegenden Arbeit auf die Kontinuums-elemente mit einer linearen Interpolation der Verschiebungen zurückgegriffen. Entsprechend der Konvergenzstudie ist deren Verwendung bei einer Anzahl von mindestens vier Elementen entlang der Balkenhöhe mit keinen nennenswerten Nachteilen bzgl. der Ergebnissenauigkeit verbunden.

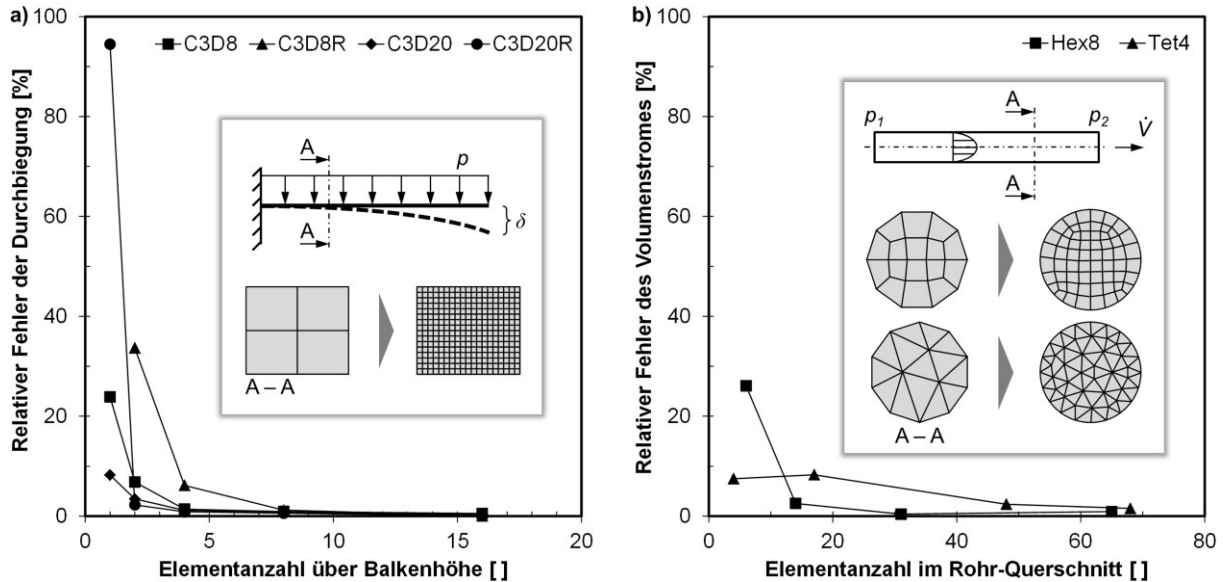


Abb. 31: Konvergenzverhalten verschiedener Kontinuums- (a) bzw. Fluidelementtypen (b) bei monotoner Verfeinerung des FE-Netzes; Jeweils schematische Darstellung des Balken- (a) bzw. Rohrquerschnitts (b) mit grobem sowie feinem FE-Netz

In Analogie zu der durchgeführten FEA-Konvergenzstudie werden beispielhaft die in ANSYS zur Verfügung stehenden dreidimensionalen Hexaeder und Tetraeder-Fluidelemente Hex8 und Tet4 untersucht. Zur Untersuchung des Konvergenzverhaltens der Fluidelemente bei monotoner Netzverfeinerung erfolgt ein Vergleich des mittels CFD-Analyse berechneten Volumenstromes \dot{V}_{CFD} durch ein langes, gerades Rohr mit Kreisquerschnitt bei stationärer, laminarer Strömung eines homogenen newtonschen Fluids mit der entsprechenden strengen Lösung \dot{V}_{Rohr} nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz. Die Minimierung des relativen Fehlers des Volumenstromes $\Delta\dot{V} = (1 - \dot{V}_{CFD}/\dot{V}_{Rohr}) \cdot 100 \%$ bei steigender Elementanzahl ist in Abb. 31 b beispielhaft für die o.g. Fluidelemente dargestellt. Beide Fluidelementtypen zeigen bei einer monotonen Netzverfeinerung ein sehr gutes Konvergenzverhalten, weshalb keine Bedenken bzgl. einer Anwendung im Rahmen von CFD-Analysen bestehen.

4.2 Experimentelle Methoden zur Prüfung von Glaukomstents

4.2.1 Entwicklung des Glaukomstent-Drainage-Prüfstandes zur quantitativen mikrofluidische Charakterisierung von Glaukomstents *in vitro*

Zur quantitativen mikrofluidischen Charakterisierung von GDI *in vitro* wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein Prüfstand entwickelt. Wesentliche Anforderungen an diesen Glaukomstent-Drainage-Prüfstand (GDP) sind:

- Vorgabe einer Druckdifferenz $0 \leq \Delta p \leq 50 \text{ mmHg}$
- Messung des Volumenstromes $0 \leq \dot{V} \leq 2000 \text{ } \mu\text{l min}^{-1}$
- Automatisches Durchfahren definierter Druckdifferenz-Regime
- Automatische Fotodokumentation
- Online-Darstellung / Protokollierung der Messdaten
- Messung bei definierter Temperatur

Der entwickelte GDP unterscheidet sich damit grundlegend von allen in der Literatur beschriebenen Prüfständen zur mikrofluidischen Charakterisierung von GDI, da entsprechend der *in vivo* Situation eine Druckdifferenz vorgegeben wird. Der in Abhängigkeit von dieser Druckdifferenz und dem Strömungswiderstand des GDI resultierende Volumenstrom wird gemessen. Bisher beispielsweise von Bae *et al.* [46], Lim *et al.* [193], Francis *et al.* [81], Prata *et al.* [79] oder Pan *et al.* [80] vorgestellte Prüfstände basieren auf einem entgegengesetzten Prinzip, d.h. auf der Vorgabe eines definierten Volumenstromes mittels Spritzenpumpe und einer Messung der resultierenden Druckdifferenz.

Technische Umsetzung des Glaukomstent-Drainage-Prüfstandes

Die Entwicklung des GDP wurde bereits ausführlich von Utzmann *et al.* und Siewert *et al.* beschrieben [184, 194, 195]. Abb. 32 zeigt ein Schema des GDP. Das zu untersuchende GDI wird in der Flusskammer (c) gelagert. Die Flusskammer weist zwei durch eine Lochblende voneinander getrennte Bereiche mit jeweils separat regelbaren Drücken auf. Das GDI stellt die einzige Verbindung zwischen diesen Bereichen dar, wobei ein abgedichteter Einbau des GDI in die Lochblende erforderlich ist. Hierzu wird das Loch der Lochblende mit selbstklebender Silikonfolie (Tegaderm Film 1626W, 3M, USA) verschlossen und das GDI durch diese Folie gestochen. Die Druckdifferenz zwischen Ein- und Ausstrombereich des GDI, d.h. zwischen den beiden voneinander getrennten Bereichen der Flusskammer, resultiert aus dem hydrostatischen Druck zweier Wassersäulen (a und b). Die Regelung der hydrostatischen Drücke erfolgt durch zwei Drucksensoren (p_1 und p_2) (DMP 331, SUKU Druck und Temperaturmesstechnik GmbH, Deutschland) in Kombination mit drei Magnetventilen (v_1 , v_2 und v_3) (6011, Christian Bürkert GmbH & Co. KG, Deutschland). Diese Regelung erfolgt mittels eines Analog-Digital-Wandler (KUSB-3100, Keithley Instruments Inc., USA), eines Personal Computers (PC) und der in LabVIEW 11.0.1 (National Instruments, USA) programmierten Software. Zur Regelung des hydrostatischen Druckes in Druckkammer (a) kann Fluid aus

dem Reservoirbehälter (d) einströmen bzw. durch das Magnetventil (v_3) und einen Auslass ausströmen. Analog hierzu erfolgt die Regelung des hydrostatischen Druckes in der zweiten Druckkammer (b) durch Ausströmen überschüssigen Fluids über das Magnetventil (v_2) in einen Auffangbehälter auf einer Waage (e) (Sartorius CP225 D, Sartorius AG, Deutschland).

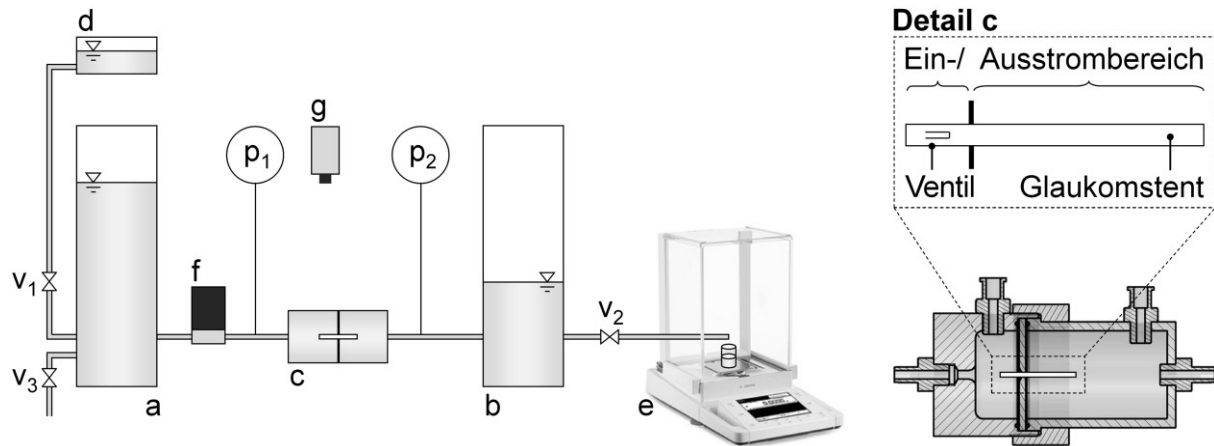


Abb. 32: Schema des GDP sowie der Lagerung des zu untersuchenden Glaukomstents: Wassersäulen (a, b), Flusskammer mit GDI (c), Fluidreservoir (d), Auffangbehälter auf Waage (e), Durchflusssensor für Mikroströmungen (f), Drucksensoren (p_1 , p_2), Magnetventile (v_1 , v_2 , v_3) und Kamerasystem (g); nach [184, 195]

Durch die Masse des aufgefangenen Fluids kann über den Massen- indirekt der Volumenstrom berechnet werden. Dieses indirekte Volumenstrommessverfahren ist i. Allg. für Volumenströme im Bereich von $0 \leq \dot{V} \leq 2000 \mu\text{l min}^{-1}$ geeignet, wobei bei kleinen Volumenströmen z.T. sehr lange Messzeiten erforderlich sein können. Ein in Reihe zum GDI geschalteter Durchflusssensor für Mikroströmungen (f) (SLG1430-480, Sensirion AG, Schweiz) ermöglicht eine online-Messung kleiner Volumenströme im Bereich von $0 \leq \dot{V} \leq 40 \mu\text{l min}^{-1}$. Neben standardmäßig bei Raumtemperatur durchgeführten Untersuchungen ermöglicht eine Klimakammer (SI60D, Bibby Scientific Limited, UK) Messungen bei 37°C . Die Bewegung untersuchter Ventilmechanismen kann mit einem Kamerasystem (g) (VRmFC-22/C-PRO Kamera, VRmagic GmbH, Deutschland; VZM 600i Zoomobjektiv, Edmund Optics, USA) automatisch in Abhängigkeit von der aktuellen Druckdifferenz verfolgt werden [195].

Identifikation eines geeigneten Flussmediums für den Glaukomstent-Drainage-Prüfstand

Als Flussmedium der mikrofluidischen Untersuchungen dient Reinstwasser, da sich dessen dynamische Viskosität sowohl bei Raum- als auch bei Körpertemperatur nicht signifikant von der dynamischen Viskosität von künstlichem Kammerwasser unterscheidet (Abb. 33). Künstliches Kammerwasser mit einer Zusammensetzung entsprechend De Berardinis *et al.* [45] und Reinstwasser werden mit einem RheoStress 1 Rheometer mit DC60/1 Sensor und einer Doppelkegel-Messeinheit (Durchmesser 60 mm, Winkel 1°) (Thermo Fischer Scientific Inc., USA) bei einer konstanten Scherrate von $\dot{\gamma} = 1000 \text{ s}^{-1}$ bei $T_R = 22^\circ\text{C}$ und $T_K = 37^\circ\text{C}$ (jeweils $n = 6$) untersucht. Die statistische Beurteilung der Messungen erfolgt mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben (IBM SPSS Statistics 20, IBM Corp., USA) [184].

Validierung des Glaukomstent-Drainage-Prüfstandes

Die Validierung des entwickelten GDP erfolgt durch die mikrofluidische Charakterisierung von Glaskapillaren (minicaps CE 0,5 μl , Hirschmann Laborgeräte GmbH & Co. KG, Deutschland) mit einem Innendurchmesser von $d_i = 140 \mu\text{m}$ und einer Länge von $l = 31,9 \text{ mm}$ ($n = 8$) mit Reinstwasser bei $T_R = 22^\circ\text{C}$ ($\eta = 0,917 \text{ mPa}\cdot\text{s}$). Es erfolgt eine Validierung sowohl des indirekten als auch des direkten Messverfahrens des Volumenstromes. Hierzu werden Druckdifferenz-Volumenstrom-Kennlinien im Bereich von $0 \leq \Delta p \leq 13 \text{ mmHg}$ (direktes Messverfahren) bzw. im Bereich von $0 \leq \Delta p \leq 35 \text{ mmHg}$ (indirektes Messverfahren) aufgenommen und mit der theoretischen Kennlinie entsprechend des Hagen-Poiseuilleschen Gesetzes für die stationäre laminare Strömung eines homogenen newtonschen Fluids durch ein Rohr mit Kreisquerschnitt (Formel 11) verglichen (Abb. 33).

$$\dot{V} = \frac{\pi r_i^4 \Delta p}{8 \eta l} \quad (11)$$

Der theoretische Strömungswiderstand der Glaskapillaren beträgt $0,39 \text{ mmHg}/\mu\text{l min}^{-1}$ und der gemessene Strömungswiderstand beträgt $0,42 \pm 0,02 \text{ mmHg}/\mu\text{l min}^{-1}$ (direktes Messverfahren) bzw. $0,36 \pm 0,01 \text{ mmHg}/\mu\text{l min}^{-1}$ (indirektes Messverfahren), was für beide Messverfahren einer geringen Abweichung vom theoretischen Wert von 7,69 % entspricht [195].

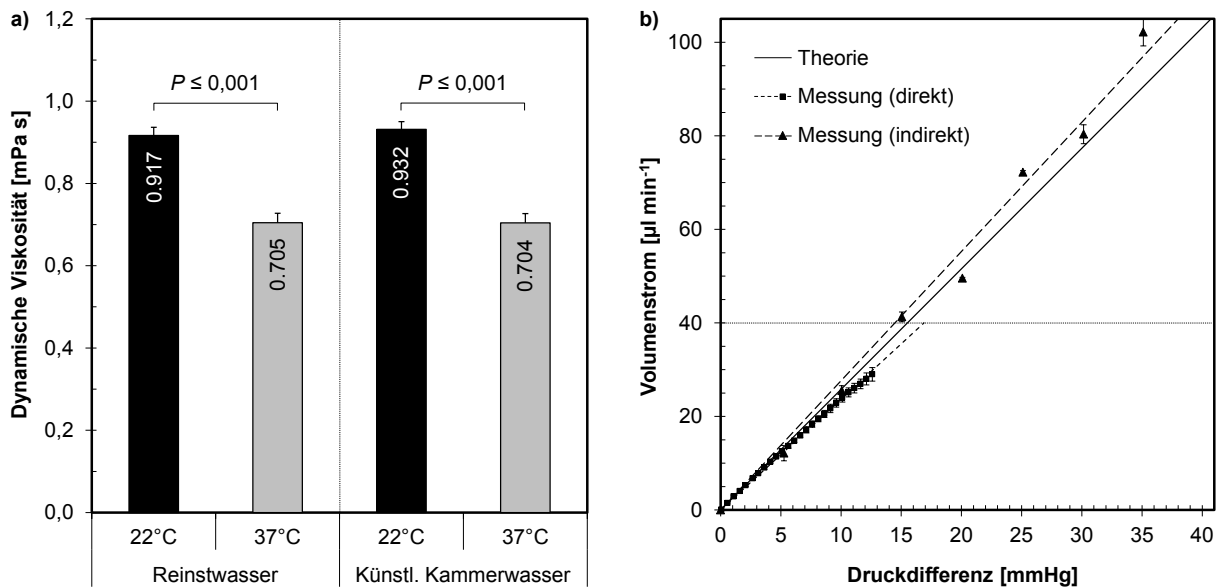


Abb. 33: Ergebnisse der Messung der dynamischen Viskosität von Reinstwasser und künstlichem Kammerwasser jeweils bei 22°C und 37°C ($n = 6$) (a) und Ergebnisse der Validierung des direkten und indirekten Volumenstrommessverfahrens des GDP anhand der mikrofluidischen Charakterisierung von Glaskapillaren ($n = 8$) (b); nach [184, 195]

Der entwickelte GDP ermöglicht verschiedene Messaufgaben wie (i) die Messung des Volumenstromes durch ein Versuchsobjekt bei konstanter Druckdifferenz, (ii) die Messung des Volumenstromes bei einer schrittweisen Erhöhung bzw. (iii) Verringerung der Druckdifferenz, (iv) die Messung des Volumenstromes beim Durchlaufen eines definierten Druckregimes, bestehend aus einer schrittweisen Erhöhung und schrittweisen Verringerung der druckdifferenz sowie (v) die Messung des Volumenstromes bei einer kontinuierlichen Abnahme der

Druckdifferenz. Als Ergebnis der Messungen können aus den Protokolldateien Druckdifferenz-Volumenstrom-Kennlinien generiert werden. Aus diesen Kennlinien kann der Strömungswiderstand des GDI in Abhängigkeit von der Druckdifferenz abgeleitet werden. Weiterhin wird bei der Untersuchung von GDI mit einem Ventilmechanismus die Identifikation des Ventil-Öffnungs- oder Schließdruckes in Knickpunkten oder Sprüngen der Druckdifferenz-Volumenstrom-Kennlinie ermöglicht.

Der entwickelte GDP ermöglicht damit die in dem amerikanischen Standard ANSI Z80.27-2014 definierte Messung der Druckdifferenz-Volumenstrom-Kennlinie bei abnehmender Druckdifferenz sowie die Messung des Ventil-Öffnungs- und Schließdruckes von GDI bei steigender bzw. abnehmender Druckdifferenz. Die beschriebene Messung der Druckdifferenz-Volumenstrom-Kennlinie bei konstantem Volumenstrom ist auch möglich, in Abweichung zum Standard allerdings nicht unter Vorgabe eines konstanten Volumenstromes, sondern komplementär hierzu durch die Vorgabe einer konstanten Druckdifferenz [152].

4.2.2 Adaptation der Micro Particle Image Velocimetry zur qualitativen mikrofluidischen Charakterisierung von Glaukomstents *in vitro*

Als Alternative zu dem entwickelten GDP, der eine quantitative Beurteilung des Strömung (Volumenstrom) ermöglicht, erfolgt im Rahmen der vorliegenden Arbeit beispielhaft die Anwendung eines am Lehrstuhl für Strömungsmechanik der Universität Rostock vorhandenen μ -PIV (engl. Micro Particle Image Velocimetry) Prüfstandes. Die PIV basiert generell auf der Beobachtung von dem Fluid zugesetzten Tracerpartikeln. Es werden Doppelbilder erzeugt und aus der Partikelverschiebung und der entsprechenden Zeitdifferenz zwischen beiden Bildern ergibt sich ein Geschwindigkeits-Vektorfeld in einem ebenen Messfenster. Diese berührungslose, optische Methode ermöglicht so neben der quantitativen auch eine qualitative Beurteilung des Strömungsfeldes im Umfeld eines Ventils an einem Glaukomstent und bietet z.B. eine alternative Methode zur Messung des Ventil-Öffnungsdruckes.

Der verwendete, bereits von Quosdorf *et al.* beschriebene, leicht modifizierte μ -PIV Aufbau wurde von Schmidt *et al.* zur Anwendung für GDI beschrieben [196, 197]. Ein Schema des modifizierten Aufbaus ist in Abb. 34 dargestellt. Der zu untersuchende Glaukomstent wird in der Messkammer, ähnlich wie beim GDP, in einer Lochblende gelagert. Die Einstellung der Druckdifferenz zwischen Ein- und Ausstrombereich des Glaukomstents, d.h. zwischen den beiden voneinander getrennten Bereichen der Messkammer, im Bereich von $1 \leq \Delta p \leq 16$ mmHg erfolgt mit Hilfe einer Wassersäule mit der variablen Höhe Δh . Als Strömungsmedium dient Reinstwasser. Um auch eine Messung der Strömung im Lumen des Glaukomstents zu ermöglichen, erfolgt eine Anpassung des Brechungsindex des Reinstwassers an den Brechungsindex des Silikonmaterials ($n_{SiL} = 1,41$, geschätzt) mit Hilfe von Kaliumthiocyanat (Carl Roth GmbH + Co. KG, Deutschland). Bei einem Mischungsverhältnis von 0,63 g Kaliumthiocyanat je Liter Reinstwasser wird mit Hilfe eines Refraktometers (Optronic

R4, A. Krüss Optronic GmbH, Deutschland) bei $36,2^{\circ}\text{C}$ ein Brechungsindex von $n_{\text{Fluid}} = 1,41$ gemessen. Dem Strömungsmedium werden fluoreszente Silikat-Tracerpartikel mit einem Durchmesser von $1,5\text{ }\mu\text{m}$ (sicastar-redF, micromod Partikeltechnologie GmbH, Deutschland) hinzugefügt. Neben dieser Innenströmung dient ein zweiter Strömungskreislauf von Reinstwasser ohne Partikel und ohne Brechungsindexanpassung zur Temperierung auf 37°C . Die Anregung der Fluoreszenzpartikel erfolgt mit einem 532 nm Nd:YAG Doppelpuls laser (Solo III, New Wave Research, USA). Das emittierte Fluoreszenzlicht ($\lambda = 585\text{ nm}$) wird von einer CCD-Kamera (HiSense MKII, Dantec Dynamics A/S, Dänemark) registriert.

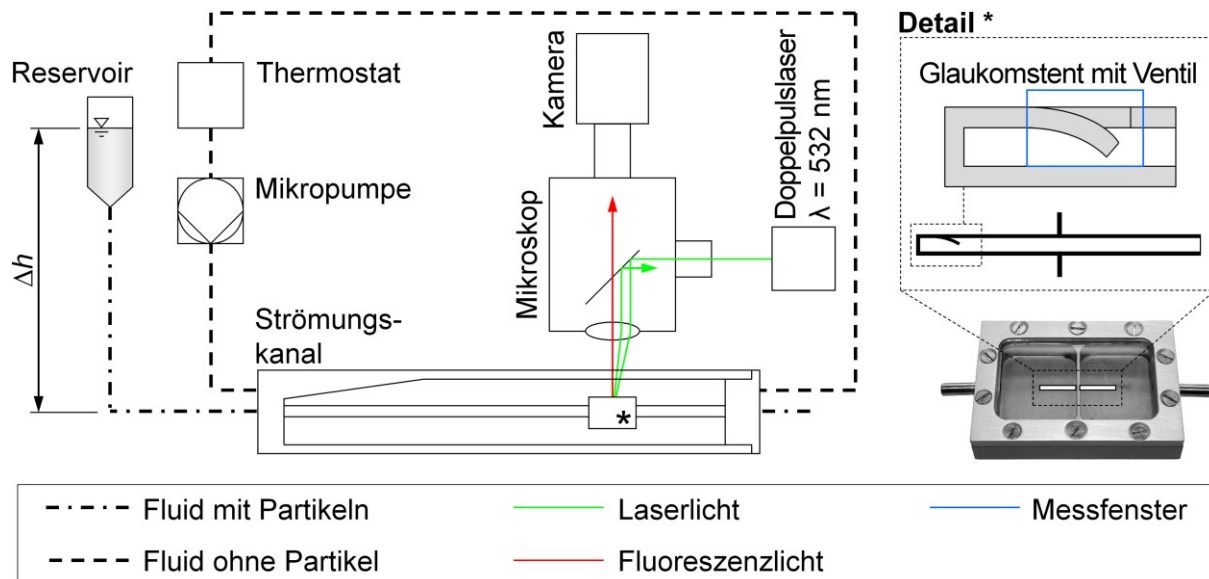


Abb. 34: Schema des μ -PIV Messaufbaus sowie der Lagerung des Glaukomstents in der Messkammer (*); Messfenster im Einstrombereich des Ventils; nach [196, 197]

Über die Zeitdifferenz Δt und eine Kreuzkorrelation der Doppelbilder ergeben sich die Geschwindigkeitsvektoren in der Messebene (Software: Dynamic Studio 3.0, Dantec Dynamics A/S, Dänemark) [196, 197]. Zur Visualisierung der Geschwindigkeitsfelder wird mit Hilfe von Matlab R2010b (The MathWorks Inc., USA) je Druckdifferenz eine Abbildung mit einem überlagerten skalaren und vektoriellen Geschwindigkeitsfeld erzeugt.

4.2.3 Strukturmechanische Untersuchungen – Last-Verformungs-Verhalten des Glaukomstent-Grundkörpers und des mikromechanischen Ventils

Aufgrund der gekrümmten Lage des Glaukomstents spielt dessen Biegesteifigkeit EI eine entscheidende Rolle in Bezug auf die Strukturkompatibilität. Mit zunehmender Biegesteifigkeit des Glaukomstents resultieren zunehmende Reaktionskräfte auf das okuläre Gewebe sowohl im Einstrombereich (Kornea) als auch im Ausstrombereich (Sklera bei suprachoroidaler Implantation bzw. Konjunktiva bei subkonjunktivaler Implantation), die je nach Betrag zu einer Erosion des Glaukomstents durch das Gewebe und schließlich zu dessen Bloßlegung führen können. Eine Messung des Last-Verformungs-Verhaltens mikromechanischer Ventile dient zur Validierung der FEA-Ergebnisse.

Last-Verformungs-Verhalten des Glaukomstent-Grundkörpers

Die Messung der Biegesteifigkeit, dem Produkt des Werkstoffkennwertes Elastizitätsmodul E und des Geometrie-kennwertes Flächenträgheitsmoment I , einseitig fest eingespannter Glaukomstents mit einer freien Probenlänge l erfolgt mit Hilfe eines von Schmidt *et al.* [198] beschriebenen Prüfstandes durch eine uniaxiale Auslenkung senkrecht zur Längsachse um den Betrag $\delta = 0,3 \text{ mm}$ in Inkrementen von $0,025 \text{ mm}$ mit Hilfe eines Linearantriebs und einer simultanen Messung der Reaktionskraft F mit Hilfe einer 100 mN Kraftmessdose (Abb. 35 a). Der Anstieg der aufgenommenen Last-Verschiebungs-Diagramme entspricht der Federkonstante des Glaukomstents. Die Berechnung der Biegesteifigkeit EI erfolgt entsprechend Formel 12, die sich aus der Differentialgleichung der Biegelinie und den Randbedingungen entsprechend eines einseitig fest eingespannten Balkens unter der Einzellast F ableitet.

$$EI = \frac{Fl^3}{3\delta} \quad (12)$$

Um mögliche Asymmetrien des Glaukomstents zu berücksichtigen, erfolgt die Messung der Biegesteifigkeit an fünf jeweils um den Winkel $\alpha = 45^\circ$ versetzten Positionen um dessen Umfang. Die Prüftemperatur beträgt 37°C [198, 199].

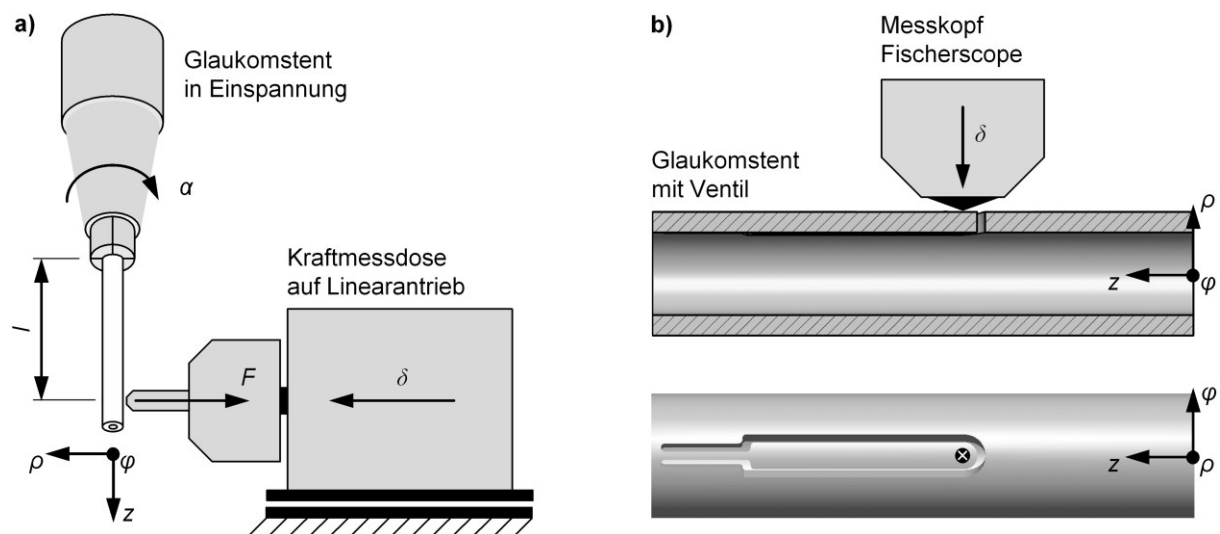


Abb. 35: Schema des Versuchsaufbaus zur Messung der Biegesteifigkeit von Glaukomstents (a) sowie zur Messung der Federsteifigkeit mikromechanischer Ventile (b)

Last-Verformungs-Verhalten des mikromechanischen Ventils

Zur experimentellen Untersuchung des Last-Verformungs-Verhaltens mikromechanischer Ventile dient ein Universalhärteprüfgerät (Fischerscope HM2000 XYp, Helmut Fischer GmbH, Deutschland). Es erfolgt eine Auslenkung des freien Endes des Ventils um den Betrag $\delta = 0,002 \text{ mm}$ in Inkrementen von $0,0004 \text{ mm}$, wobei simultan die Reaktionskraft F gemessen wird (Abb. 35 b). Der Anstieg der Last-Verschiebungs-Diagramme entspricht der Federkonstante $c = F/\delta$ des untersuchten mikromechanischen Ventils.

5 Entwicklung einer Biofunktionalisierung für Glaukomstents – Pharmaka und experimentelle Methoden

Die Biofunktionalisierung von Implantaten stellt nicht zuletzt aufgrund des großen Erfolgs kardiovaskulärer wirkstofffreisetzender DES einen bedeutenden Trend in der Medizintechnik dar. Eine Biofunktionalisierung umfasst dabei i. Allg. eine Oberflächenstrukturierung oder bioaktive Oberflächen, die in Interaktion mit dem biologischen Gewebe treten. Dabei werden eine Funktionsverbesserung von Materialien und eine Optimierung der Implantat-Langzeitstabilität sowie der Bio- und Hämkompatibilität angestrebt [200].

Neben der Funktionalisierung der Glaukomstent-Grundkörper mit mechanischen Elementen wie z.B. einem Ventil zur adaptiven Regelung der Kammerwasserdrainage oder einem Fixierungselement zur Vermeidung einer Dislokation *in vivo* erfolgt eine pharmakologische Funktionalisierung der Glaukomstents mit dem Ziel der Fibroseinhibition, d.h. einer langfristig wirksamen Drainage. In diesem Zusammenhang kommen verschiedene Pharmaka als Modell-Substanzen (Acetylsalicylsäure (ASS)) bzw. als Substanzen mit antifibrotischem therapeutischen Effekt (Mitomycin C (MMC), Paclitaxel (PTX), Kaffeesäurephenylethylester (engl. caffeic acid phenethyl ester, CAPE) sowie Pirfenidon (PFD)) zur Anwendung.

5.1 Pharmaka und Pharmakafreisetzungssysteme

Es existiert eine Vielzahl verschiedener Konzepte zu kontrollierten lokalen Pharmakafreisetzung aus Implantaten (Abb. 36). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden verschiedene Drug-Eluting-Konzepte zur diffusionskontrollierten lokalen Freisetzung antifibrotischer Pharmaka aus polymerbasierten Beschichtungen bzw. aus polymerbasierten LDD-Systemen erprobt.

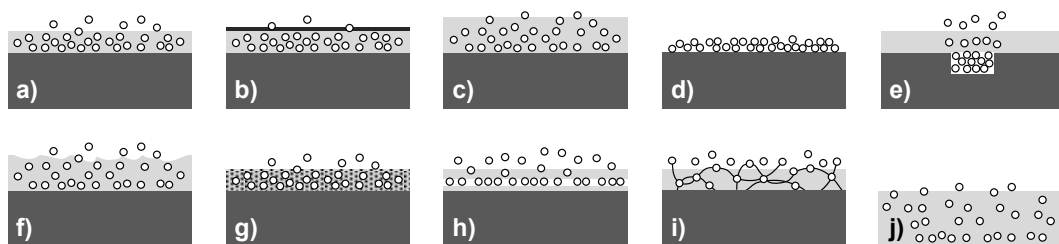


Abb. 36: Verschiedene Konzepte zur Pharmakafreisetzung aus Implantaten: **a)** diffusionskontrolliert aus Polymer-Pharmaka-Beschichtung z.B. auch mit zusätzlicher Deckschicht **(b)**, **c)** Quellung der Beschichtung, **d)** nicht polymerbasierte Pharmakafreisetzung, **e)** Reservoir, **f)** Degradation der Beschichtung, **g)** nanoporöse Beschichtung, **h)** Depot zwischen zwei Schichten (Sandwich), **i)** enzymatische oder hydrolytische Spaltung von Bindungen und **j)** biodegradierbarer Implantat-Grundkörper; nach [201]

Die Verarbeitung der verwendeten Pharmaka erfolgt aus der Polymerlösung im Tauch-, Sprüh- oder Electrospinning-Verfahren. Als preiswertes Modellpharmakon, das z.B. einen ersten Aufschluss bzgl. der Pharmakafreisetzungskinetik geben kann, dient **ASS** (Sigma

Aldrich Corp., USA). Als ein Pharmakon mit therapeutischem Effekt kommt **MMC** (Sigma Aldrich Corp., USA) zur Anwendung. Das Zytostatikum MMC wird routinemäßig im Rahmen der Trabekulektomie (off-label) angewendet und verbessert die Langzeitprognose durch eine Hemmung der Narbenbildung und Fibrose. Die Verwendung des hochpotenten Pharmakons ist jedoch z.T. mit schweren Nebenwirkungen wie Hypotonie oder Endophthalmitis assoziiert, weswegen vermehrt nach nicht-toxischen, spezifisch antifibrotischen Alternativen gesucht wird [35]. Als eine vielversprechende Alternative zu MMC wird im Rahmen dieser Arbeit das Pharmakon **PTX** (Cfm Oskar Tropitzsch e.K., Germany), das bereits erfolgreich zur Vermeidung von in-Stent-Restenosen bei Drug-Eluting-Stents zur Anwendung kommt, untersucht. PTX vermindert *in vitro* das Wachstum und die Migration humaner Tenonfibroblasten sowie die Kollagensynthese sowohl nach einer Kurz- als auch nach einer Langzeitexposition. Auch *in vivo* konnte bereits gezeigt werden, dass eine Langzeitexposition von PTX der Vernarbung nach einer Trabekulektomie entgegenwirkt [202]. **CAPE** (Sigma Aldrich Corp., USA) wird als weiteres Pharmakon mit antifibrotischen Eigenschaften untersucht. Im Bereich der Kataraktchirurgie hat CAPE bereits sein Potenzial z.B. zur Hemmung der durch eine Proliferation und Migration von Linsenepithelzellen hervorgerufenen Kapselsacktrübung gezeigt, wobei Nebenwirkungen nicht bekannt sind [203]. Als letztes Pharmakon wird im Rahmen dieser Arbeit **PFD** (Sigma Aldrich Corp., USA) verwendet. PFD wurde bereits erfolgreich als antifibrotisches Pharmakon erprobt [204]. *In vitro* bewirkt PFD eine Hemmung der Proliferation und Migration humaner Tenonfibroblasten. Im Tierexperiment verbessert PFD nach einer Trabekulektomie die Wundheilung im Bereich des Filterkissens in ähnlicher Weise wie MMC, jedoch ohne das Auftreten von Nebenwirkungen [205].

5.2 Untersuchung der Pharmakafreisetzung *in vitro*

Die Untersuchung der Pharmakafreisetzung *in vitro* gibt Aufschluss über die pro Zeiteinheit freigesetzte Pharmakamasse und erfolgt bei Raum- oder Körpertemperatur in 2 ml 0,9 % NaCl-Lösung bzw. in DPBS (Morphisto Evolutionsforschung und Anwendung GmbH, Deutschland) als Elutionsmedium. Zu vorgegebenen Zeitpunkten t_i erfolgt ein vollständiger Wechsel des Elutionsmediums. Das jeweils ausgetauschte Elutionsmedium wird im Verhältnis 1:1 mit Methanol vermischt und zur Bestimmung der freigesetzten Pharmakamasse mittels HPLC (engl. High Performance Liquid Chromatography) (Wissenschaftliche Gerätebau Dr. Ing. Herbert Knauer GmbH, Deutschland) untersucht. Aus der detektierten, für das Pharmakon spezifischen, Peakfläche kann auf die freigesetzte Masse geschlossen werden. Die kumulativ freigesetzte Pharmakamasse m_j ergibt sich bei j Entnahmeintervallen durch Summation der je Intervall t_i bestimmten Massen $m_i(\Delta t_i)$ gemäß Formel 13. Nach Versuchsende wird der Pharmaka-Restgehalt im Prüfkörper durch Extraktion bestimmt.

$$m_j = \sum_{i=0}^j m_i(\Delta t_i) \quad (13)$$

6 Morphologische und strömungsmechanische Charakterisierung ausgewählter kommerzieller Glaukom-Drainage-Implantate

Als Grundlage für eine Bewertung der im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelten GDI-Konzepte erfolgen Untersuchungen der kommerziellen Implantate **Molteno® 3** (Molteno Ophthalmic Limited, Neuseeland), **Ahmed™ FP7** (New World Medical Inc., USA), **EX-PRESS® R-200** (Optonol Ltd., Israel) sowie **iStent® Trabecular Micro-Bypass Stent** für das rechte Auge (Glaukos Corp., USA). Neben der Oberflächenrauigkeit und der Oberflächenenergie stehen insbesondere die strömungsmechanischen Eigenschaften im Fokus.

Morphologische Charakterisierung ausgewählter kommerzieller GDI

Die Oberflächen-Mikrostruktur der untersuchten GDI ist in Abb. 37 anhand von CLSM-Aufnahmen dargestellt. Es zeigen sich erhebliche Unterschiede bzgl. der Oberflächenmorphologie bei dem Vergleich der Implantate untereinander sowie bei dem Vergleich des Schlauches und der Platte bei den Implantaten Molteno® und Ahmed™. Beim iStent® zeigt sich im Gegensatz zu den anderen GDI eine gerichtete furchenförmige Oberflächen-Mikrostruktur.

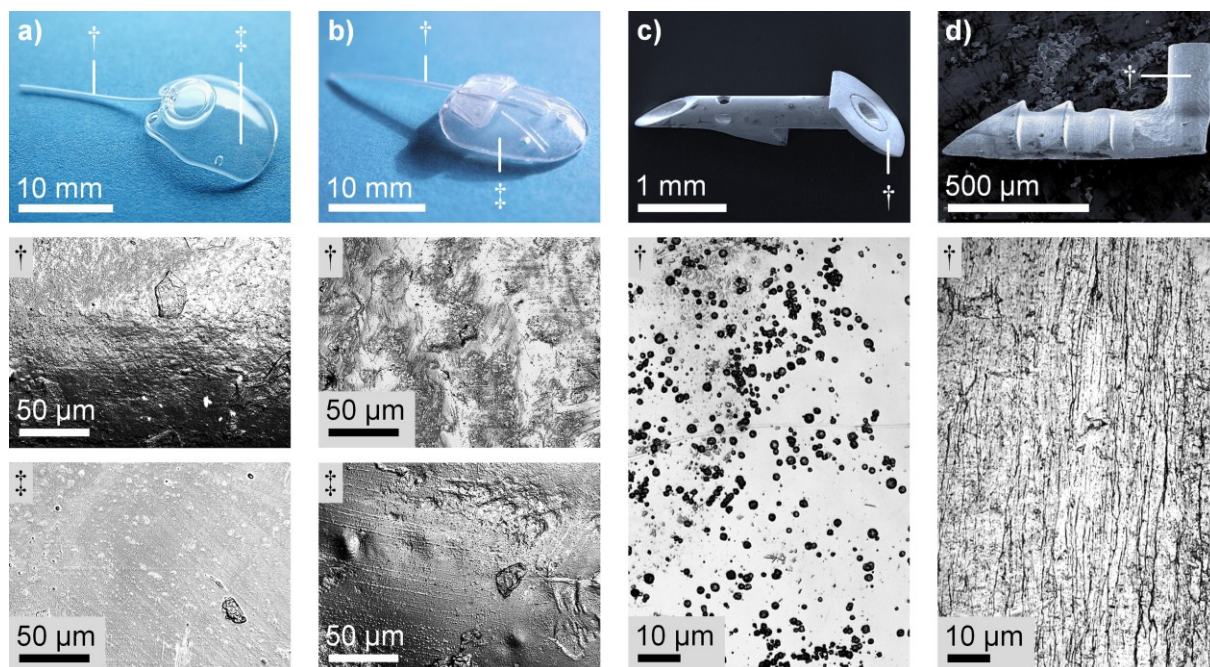


Abb. 37: Oberflächen-Mikrostruktur der kommerziellen GDI Molteno® 3 (a), Ahmed™ FP7 (b), EX-PRESS® R-200 (c) und iStent® Trabecular Micro-Bypass Stent (d) in CLSM-Aufnahmen

Die Rauigkeitskennwerte, basierend auf der Auswertung von drei Messpositionen mit jeweils fünf Oberflächenprofilmessungen, sind in Tab. 20 zusammengefasst. Da der quadratische Mittelrauwert R_q sensibler gegenüber hohen Spitzen bzw. tiefen Kerben im Profil reagiert,

sind die entsprechenden Messwerte im Vergleich zum arithmetischen Mittelrauwert R_a generell größer. Die Rauigkeit der Drainageplatte des GDI AhmedTM FP7 ist mit $R_q = 1,53 \pm 0,26 \mu\text{m}$ mit Abstand am größten und entspricht mit sehr guter Näherung den Messergebnissen von Choritz *et al.* ($R_q = 1,50 \pm 0,10 \mu\text{m}$) [182]. Die Rauigkeit der Drainageschläuche des AhmedTM und des Molteno[®] GDI sowie des EX-PRESS[®] GDI und des iStent[®] sind im Vergleich hierzu ca. um den Faktor sechs kleiner, vergleichende Literaturwerte hierfür existieren nicht. Die durchgeführten Messungen legen nahe, dass die Adhäsion humaner Tenonfibroblasten die *in vivo* auch mit der Bildung einer fibrovaskulären Filterkissenwand assoziiert ist, unter den subkonjunktivalen Implantaten bei Molteno[®] 3 und EX-PRESS[®] R-200 eine geringere Ausprägung im Vergleich zum AhmedTM FP7 aufweist.

Tab. 20: Rauigkeitskennwerte der unterschiedlichen untersuchten kommerziellen GDI; Mittelwert \pm Standardabweichung ($n = 15$ Oberflächenprofilmessungen je Implantat)

	Molteno [®] 3	Ahmed TM FP7	EX-PRESS [®] R-200	iStent [®] Trabecular Micro-Bypass Stent
$R_a [\mu\text{m}]$	¹⁾ $0,21 \pm 0,05$ ²⁾ $0,20 \pm 0,03$	¹⁾ $0,23 \pm 0,03$ ²⁾ $1,32 \pm 0,05$	$0,13 \pm 0,05$	³⁾ $0,11 \pm 0,02$ ⁴⁾ $0,31 \pm 0,03$
$R_q [\mu\text{m}]$	¹⁾ $0,32 \pm 0,05$ ²⁾ $0,26 \pm 0,04$	¹⁾ $0,33 \pm 0,05$ ²⁾ $1,53 \pm 0,26$	$0,23 \pm 0,06$	³⁾ $0,14 \pm 0,02$ ⁴⁾ $0,38 \pm 0,03$

- ¹⁾ Drainageschlauch ³⁾ Längs zur Oberflächenstruktur
²⁾ Drainageplatte ⁴⁾ Quer zur Oberflächenstruktur

Eine potentiell vorteilhaftere Implantat-Gewebe-Interaktion für das Molteno[®] 3 GDI ergibt sich neben der geringeren Oberflächenrauigkeit auch aus dessen geringerer Oberflächenenergie im Vergleich zum AhmedTM FP7 GDI (Tab. 21). Die im Bereich der Drainageplatten ermittelten Oberflächenenergien sind gut mit den Ergebnissen von Priya *et al.* für das BAERVELDT[®] GDI und das Aurolab Aqueous Drainage Implantat von $13,20 \text{ mN m}^{-1}$ bzw. $15,80 \text{ mN m}^{-1}$ vergleichbar [180]. Mit $19,00 \text{ mN m}^{-1}$ weist das AhmedTM FP7 GDI mit Abstand die größte Oberflächenenergie auf. Auf den stark gekrümmten und sehr kleinen Oberflächen der Implantate EX-PRESS[®] und iStent[®] sind keine Kontaktwinkelmessungen und somit auch keine Berechnung der Oberflächenenergie möglich.

Tab. 21: Kontaktwinkel-Messwerte mit den Medien Wasser und Methanol ($n = 3$ Messungen je Implantat und Medium) sowie die daraus abgeleitete Oberflächenenergie der kommerziellen GDI Molteno[®] 3 und AhmedTM FP7

	Kontaktwinkel [°]		Oberflächenenergie [mN m^{-1}]		
	Wasser	Methanol	Polar	Dispersiv	Gesamt
Molteno [®] 3	$99,33 \pm 1,46$	$49,10 \pm 5,72$	3,42	12,23	15,65
Ahmed TM FP7	$103,70 \pm 3,05$	$45,17 \pm 3,86$	0,77	18,23	19,00

Aktuelle klinische Studien z.B. von Välimäki *et al.* [95] oder Christakis *et al.* [26, 34] belegen höhere langfristige Erfolgsraten für das Molteno[®] 3 im Vergleich zum AhmedTM FP7 GDI. In wieweit dies auf die unterschiedliche Oberflächenmorphologie zurückzuführen ist, sollte in zukünftigen Studien thematisiert werden.

Strömungsmechanische Charakterisierung ausgewählter kommerzieller GDI

Der Untersuchung der strömungsmechanischen Eigenschaften von GDI kommt im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine Schlüsselrolle zu. Repräsentative Druckdifferenz-Volumenstrom-Diagramme der vier untersuchten kommerziellen Implantate sowie die daraus abgeleiteten Strömungswiderstände bei steigender Druckdifferenz sind in Abb. 38 dargestellt. Die Druckdifferenz-Volumenstrom-Kennlinien können durch lineare Funktionen für das Molteno[®] 3 GDI, bei dem eine reine Rohrströmung vorliegt, bzw. durch quadratische Funktionen für die GDI EX-PRESS[®] R-200 und iStent[®], bei denen blendenartige Einbauten bzw. im Vergleich zum Durchmesser kurze Rohre vorliegen, beschrieben werden. Die Untersuchungen zeigen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Hysterese. Mit Ausnahme des AhmedTM FP7 weisen alle GDI einen relativ konstanten, d.h. von der Druckdifferenz unabhängigen, Strömungswiderstand von $0,012 \pm 0,002 \text{ mmHg}/\mu\text{l min}^{-1}$ (Molteno[®] 3), $0,029 \pm 0,007 \text{ mmHg}/\mu\text{l min}^{-1}$ (iStent[®]) und $0,113 \pm 0,024 \text{ mmHg}/\mu\text{l min}^{-1}$ (EX-PRESS[®] R-200) auf. Bedingt durch das Öffnen des Ventils fällt der Strömungswiderstand des AhmedTM FP7 GDI bei einer Druckdifferenz von 10,6 mmHg schlagartig von $46,9 \pm 88,8 \text{ mmHg}/\mu\text{l min}^{-1}$ um zwei Größenordnungen auf $0,541 \pm 0,155 \text{ mmHg}/\mu\text{l min}^{-1}$ ab. Bei einer Verminderung der Druckdifferenz nimmt der Volumenstrom durch das AhmedTM FP7 GDI entsprechend einer quadratischen Funktion ab und das Ventil schließt sich bei 5,6 mmHg.

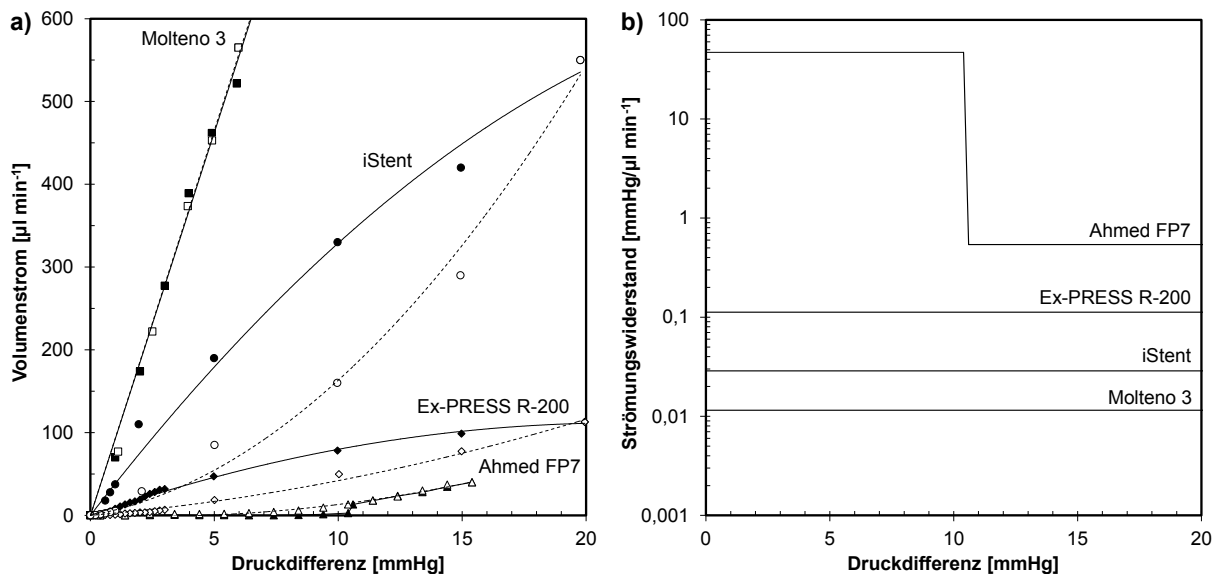


Abb. 38: Ergebnisse experimenteller strömungsmechanischer Untersuchungen für die verschiedenen kommerziellen GDI: **a)** repräsentative Druckdifferenz-Volumenstrom-Kennlinien jeweils bei steigender/sinkender Druckdifferenz (ausgefüllte/leere Markierung, durchgezogene/gestrichelte Linie) und **b)** daraus abgeleiteter Strömungswiderstand (bei steigender Druckdifferenz) – Ventil des AhmedTM FP7 öffnet bei Druckdifferenz von 10,6 mmHg

Eine Fotodokumentation der strömungsmechanischen Charakterisierung des AhmedTM FP7 GDI ermöglicht komplementär zu der entsprechenden Druckdifferenz-Volumenstrom-Kennlinie eine Ermittlung des Ventil-Öffnungsdruckes. Abb. 39 zeigt ein Öffnen des Ventils

bei einer Druckdifferenz von 19 mmHg. Wiederholte Messungen an einem Implantat verdeutlichen eine Schwankung des Ventil-Öffnungsdruckes.

Die durchgeführten experimentellen Untersuchungen stimmen gut mit entsprechenden in der Literatur beschriebenen Ergebnissen überein. *In vitro* Untersuchungen der Ventile des KrupinTM bzw. AhmedTM GDI zeigen einen Ventil-Öffnungsdruck von 7,2 mmHg bzw. 9,2 mmHg mit dem Ausstrombereich, entgegen der *in vivo* Situation, in Luft [79]. Unter Bedingungen ähnlich der *in vivo* Situation, d.h. mit dem Ein- und Ausstrombereich des GDI in Flüssigkeit, zeigt sich ausschließlich für das AhmedTM GDI eine nichtlineare Druckdifferenz-Volumenstrom-Charakteristik mit einem Ventil-Öffnungsdruck im Bereich von 12 bis 15 mmHg [81, 206]. Durch das Ventil variiert der Strömungswiderstand des AhmedTM GDI über einen weiten Bereich von zwei Größenordnungen, d.h. bei kleinen Flussraten von 0 bis 2 $\mu\text{l min}^{-1}$ wird einer Hypotonie durch einen großen Strömungswiderstand von 2,86 mmHg/ $\mu\text{l min}^{-1}$ entgegengewirkt und bei sehr großen Flussraten von bis zu 50 $\mu\text{l min}^{-1}$ sinkt der Strömungswiderstand auf 0,05 mmHg/ $\mu\text{l min}^{-1}$ [81].

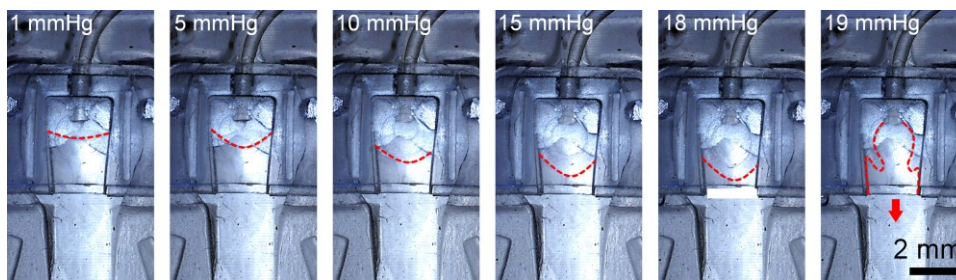


Abb. 39: Fotodokumentation einer Untersuchung des AhmedTM FP7: Silikonmembranen des Ventils werden bei steigender Druckdifferenz zunehmend voneinander separiert – Ventil öffnet bei Druckdifferenz von 19 mmHg

Die hohe Variabilität der im Rahmen der vorliegenden Arbeit *in vitro* bestimmten Ventilcharakteristik des AhmedTM FP7 GDI wird auch in der Literatur beschrieben. So weisen z.B. sechs untersuchte AhmedTM FP7 GDI einen Ventil-Schließdruck im Bereich von 1,4 mmHg bis 13,5 mmHg mit einem Mittelwert bzw. einer Standardabweichung von $7,1 \pm 5,0$ mmHg auf [207]. Eisenberg *et al.* berichten von einem Ventil-Schließdruck des AhmedTM GDI von 6,1 mmHg [206].

Die anderen GDI, einschließlich des KrupinTM Implantates, zeigen *in vitro* eine proportionale Druckdifferenz-Volumenstrom-Kennlinie, fungieren also als konstante Strömungswiderstände (Tab. 22) [78, 79, 81]. Auch die Mikro-Drainageimplantate der zweiten Generation fungieren als näherungsweise konstante Strömungswiderstände, da keine Ventilmechanismen vorhanden sind (Tab. 22). Strömungsmechanische *in vitro* Untersuchungen bestätigen dies für das EX-PRESS[®] GDI [111]. Der für das SOLX[®] GDI angegebene Strömungswiderstand ist ebenfalls konstant, wie auch der in strömungsmechanischen numerischen Untersuchungen be-

stimmte Strömungswiderstand des iStent® [208, 209]. Entsprechende experimentelle oder numerische Untersuchungen zum CyPass® Micro-Stent existieren in der Literatur nicht. Auf Grundlage des Hagen-Poiseuilleschen Gesetzes und unter Vernachlässigung der Bohrungen in der Implantat-Wand ist der Strömungswiderstand jedoch leicht abschätzbar.

Tab. 22: Strömungsmechanische Eigenschaften verschiedener kommerzieller GDI *in vitro*; [79, 81, 111, 206, 208, 209]

GDI		Strömungs- widerstand [mmHg/ $\mu\text{l min}^{-1}$]	Ventil-Öffnungs- druck in Luft [mmHg]	Ventil-Öffnungs- druck in Flüssig- keit [mmHg]
Molteno®		0,05 ¹⁾	kein Ventil	kein Ventil
Krupin™		0,08 - 0,25	7,2	nicht messbar
BAERVELDT®		0,05	kein Ventil	kein Ventil
Ahmed ^{IM}		0,05 - 2,86	9,2	12 - 15
EX-PRESS®	R-50	0,044 - 0,049	kein Ventil	kein Ventil
	P-50	0,051 - 0,061	kein Ventil	kein Ventil
	P-200	0,007 - 0,011	kein Ventil	kein Ventil
SOLX®		0,650 - 1,300	kein Ventil	kein Ventil
iStent®	Trabecular Micro- Bypass Stent	0,006	kein Ventil	kein Ventil
	Inject-Modell	0,056	kein Ventil	kein Ventil
CyPass®		0,002 ²⁾	kein Ventil	kein Ventil

¹⁾ Keine separate Untersuchung - gleiche Eigenschaften wie BAERVELDT® angenommen

²⁾ Entsprechend des Hagen-Poiseuilleschen Gesetzes mit Fluid Wasser bei 22°C

Unter Berücksichtigung der durchgeführten strömungsmechanischen Untersuchungen bzw. den in der Literatur beschriebenen strömungsmechanischen Eigenschaften kommerzieller GDI *in vitro* (Tab. 22) sowie der entsprechenden physiologischen Druckdifferenzen zwischen der Vorderkammer des Auges und verschiedenen Ausstromgebieten (Tab. 1) ist zu erkennen, dass lediglich die GDI Ahmed™ sowie SOLX® eine Drainage in physiologischer Größenordnung ermöglichen können. Alle anderen GDI weisen einen um bis zu drei Größenordnungen zu geringen Strömungswiderstand auf, was in einer großen Gefahr für eine okuläre Hypotonie resultiert. Für das Ahmed GDI bestätigen klinische Studie dies insofern, dass im Vergleich zu anderen GDI im Schlauch-Platte-Design mit durchschnittlich 11 % die geringste Inzidenz einer Hypotonie vorliegt [26, 27, 29, 31, 32, 86, 87, 100, 102–106]. Im Vergleich zu den Schlauch-Platte-GDI ohne Ventilmechanismus ist dieser Wert nur geringfügig kleiner. Für das Krupin™ GDI, welches ebenfalls einen Ventilmechanismus aufweist, wird in der Literatur von einer Inzidenz der Hypotonie von durchschnittlich 40 % berichtet [29, 82, 96, 97]. Bruchfield *et al.* beschreiben weiterhin eine hohe Anfälligkeit des im Ausstrombereich des Krupin™ GDI lokalisierten Ventils gegenüber einem primären Versagen der Drainage sowie einer Blockierung des Ventils durch Narbengewebe [210].

Die unbefriedigenden Drainageeigenschaften aktueller kommerzieller GDI offenbaren einen großen Entwicklungsbedarf für innovative Ventilmechanismen oder steuerbare Strömungswiderstände.

7 Entwicklung von Prototypen und Parameterstudien am Beispiel unterschiedlicher Glaukomstent-Baureihen

7.1 Biostabiler NiTi-Glaukomstent – Minimierung der Implantat-Steifigkeit und Designstudien für ein mikromechanisches Ventil

In Anlehnung an vaskuläre Stents wird NiTi als Konstruktionswerkstoff für einen biostabilen Glaukomstent zur Kammerwasserdrainage aus der Vorderkammer des Auges in den Suprachoroidalraum erprobt. Als Halbzeug für die Herstellung von NiTi-Glaukomstents dient Rohrmaterial mit einem Innendurchmesser $d_i = 305 \mu\text{m}$ und einem Außendurchmesser $d_a = 457 \mu\text{m}$. Unter Berücksichtigung der gekrümmten Lage der Glaukomstents im Auge ist zur Gewährleistung der Strukturkompatibilität eine Minimierung der Biegesteifigkeit erforderlich. Daneben erfolgen Design- und Parameterstudien zur Dimensionierung des im Einstrombereich lokalisierten mikromechanischen Ventils (Abb. 40).

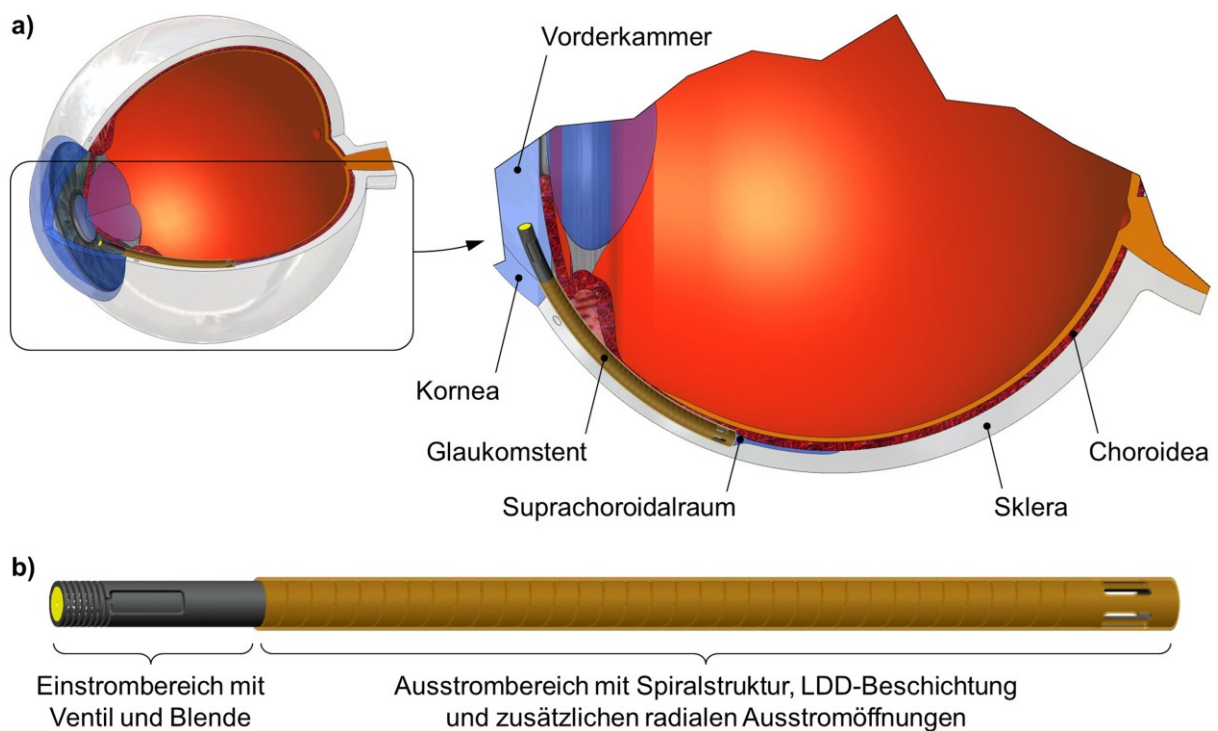


Abb. 40: Konzept eines NiTi-Glaukomstents zur Kammerwasserdrainage aus der Vorderkammer des Auges in den Suprachoroidalraum: Lage im Auge (a) und Detail NiTi-Glaukomstent (b)

7.1.1 Minimierung der Biegesteifigkeit von NiTi-Glaukomstents

Das verwendete NiTi-Rohr besitzt im unbearbeiteten Zustand eine Biegesteifigkeit von $EI = 83,36 \pm 6,53 \text{ Nmm}^2$ ($n = 3$). Die Biegesteifigkeit von kommerziellem Silikon-Schlauchmaterial, wie es bei gängigen kommerziellen GDI Verwendung findet (z.B. Silastic Rx-50, Medical Grade Tubing, Dow Corning Corporation, USA), beträgt $EI = 0,02 \pm 0,01 \text{ Nmm}^2$.

($n = 3$) und ist damit um drei Größenordnungen kleiner im Vergleich zum unbearbeiteten NiTi-Rohr. Als Ansatz zur Minimierung von dessen Biegesteifigkeit wird ein spiralförmiges Schlitzdesign erprobt. Zur Abschätzung des Einflusses unterschiedlicher Schlitzdesigns auf die Biegesteifigkeit erfolgen Untersuchungen an dreidimensionalen FE-Modellen. Die Länge der Spiralstruktur beträgt $l_s = 8$ mm bei Steigungen von $P_s = 60^\circ$, 70° und 80° sowie der Laser-Schnittbreite $b_L = 30$ μm . Das Präprozessing erfolgt mit der Software PATRAN 2007 (MSC Software Corp., USA). Die Software ABAQUS 6.7 (Simulia, Dessault Systèmes, USA) dient zum Prozessing und Postprozessing. Die Vernetzung erfolgt mit dreidimensionalen 8-Knoten-Kontinuumselementen (ABAQUS Elementbibliothek C3D8) mit einer globalen Elementkantenlänge von 0,025 mm und vier Elementen entlang der Rohr-Wandstärke. Als Randbedingungen werden eine einseitige feste Einspannung (RB 1) sowie eine uniaxiale Auslenkung von $\delta = 0,05$ mm am freien Ende des Glaukomstents (RB 2) realisiert (Abb. 41 a). Es wird ein linear elastisches Materialgesetz für NiTi ($E = 80.000$ N mm $^{-2}$, $\nu = 0,45$) definiert. Die deformierten Glaukomstents mit der entsprechenden von Mises Vergleichsspannung sind in Abb. 41 b dargestellt.

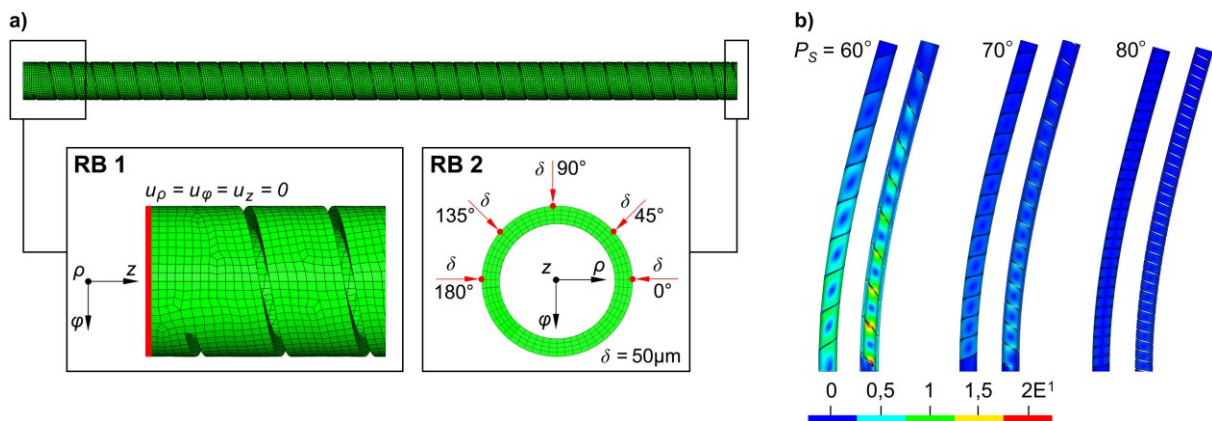


Abb. 41: Vernetztes FE-Modell eines NiTi-Glaukomstents mit einseitiger fester Einspannung (RB 1) und uniaxialer Auslenkung δ am freien Ende (RB 2) (a); von Mises Vergleichsspannung in N mm $^{-2}$ in verformter Konfiguration (30x skaliert) in Abhängigkeit von der Steigung P_s , jeweils volle Ansicht (links) und geschnittene Ansicht (rechts) (b); nach [199]

Die in der FEA ermittelte Biegesteifigkeit ergibt sich entsprechend Formel 12 aus der Reaktionskraft F bei der maximalen Auslenkung δ . Mit zunehmendem Steigungswinkel der Spiralstruktur kommt es zu einer Verminderung der maximalen von Mises Vergleichsspannung sowie der Biegesteifigkeit. Zusätzlich zur FEA erfolgt die Messung der Biegesteifigkeit *in vitro* an entsprechenden NiTi-Glaukomstent-Prototypen. Die Prototypen mit einer Länge von 10 mm werden durch das LZH mittels fs-Laserablation gefertigt (Abb. 42 a). Die im Rahmen der FEA sowie im Rahmen der experimentellen Untersuchungen ermittelten Biegesteifigkeiten sind in Tab. 23 zusammengefasst. Die Ergebnisse der FEA stimmen sehr gut mit den entsprechenden experimentellen Ergebnissen überein. Da die Biegesteifigkeit der NiTi-Glaukomstents mit einer Spiralsteigung von $P_s = 80^\circ$ am kleinsten ist und bereits sehr nah an der Biegesteifigkeit des Silastic Rx-50 Silikonschlauches liegt, wird dieses Design präferiert.

Tab. 23: Vergleich der mittels FEA und der experimentell ($n = 3$) bestimmten Biegesteifigkeit von NiTi-Glaukomstents in Abhängigkeit vom Steigungswinkel der Spiralstruktur; jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung

Steigung P_s [°]	Biegesteifigkeit EI [Nmm ²]	
	FEA	Experiment
60	$3,87 \pm 0,06$	$2,84 \pm 0,18$
70	$0,60 \pm 0,01$	$0,48 \pm 0,08$
80	$0,09 \pm 0,00$	$0,12 \pm 0,04$

Über die spiralförmige Mikrostrukturierung zur Minimierung der Biegesteifigkeit und eine Mikrostrukturierung zur Vergrößerung des Ausstromquerschnittes durch zusätzliche lasergeschnittene radiale Öffnungen hinaus ist eine Anpassung der Krümmung des NiTi-Glaukomstents an die Krümmung des Auges möglich. Hierzu erfolgt eine Wärmebehandlung des NiTi-Glaukomstents im gekrümmten Zustand bei einer Temperatur von 500°C über einen Zeitraum von 10 min (Abb. 42 b).

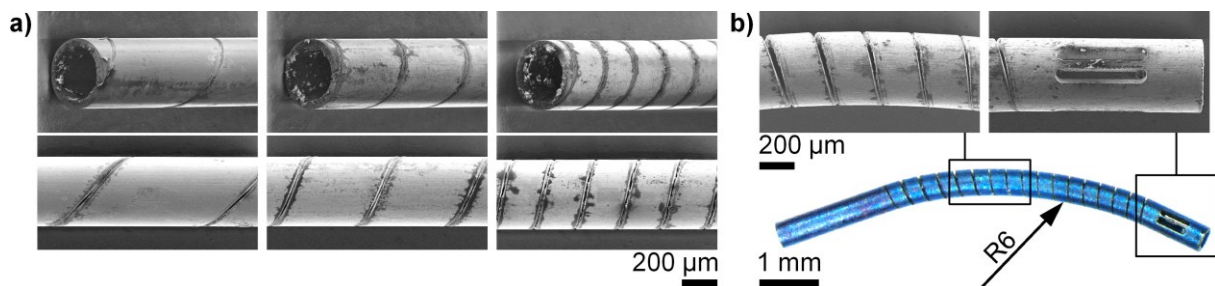


Abb. 42: Mittels fs-Laserablation gefertigte NiTi-Glaukomstents mit einer Spiralsteigung von 60°, 70° und 80° (a) und vorgekrümmter NiTi-Glaukomstent mit einer Spiralsteigung von 80°, einem Krümmungsradius von 6 mm zur anatomischen Anpassung sowie lasergeschnittenen radialen Ausstromöffnungen (b)

7.1.2 Dimensionierung eines mikromechanischen Ventils für NiTi-Glaukomstents

Bei einer physiologischen Druckdifferenz von $\Delta p = 3,7$ mmHg [48] zwischen der Vorderkammer des Auges und dem Suprachoroidalraum, einer Glaukomstent-Länge von $l = 10$ mm ist bei Raumtemperatur ($\eta = 0,917$ mPas) entsprechend des Hagen-Poiseuilleschen Gesetzes für eine stationäre, laminare Strömung eines homogenen Newtonschen Fluids durch ein Rohr mit Kreisquerschnitt mit einem Volumenstrom von $686 \mu\text{l min}^{-1}$ zu rechnen. Dieser Volumenstrom ist im Vergleich zu der Kammerwasserproduktion im Auge von $Q_{AH} \approx 2 \mu\text{l min}^{-1}$ deutlich größer, weshalb ohne einen zusätzlichen Strömungswiderstand bzw. ohne einen Ventilmechanismus am NiTi-Glaukomstent *in vivo* mit einer okulären Hypotonie zu rechnen ist.

Zur Inhibition der okulären Hypotonie wird die Machbarkeit eines Ventils erprobt. Insbesondere der große Elastizitätsmodul von NiTi stellt eine Herausforderung beim Design eines biegeweichen Ventils mit einem niedrigen Öffnungsdruck von $p_{\text{offen}} = 3,7$ mmHg dar. Als Ansatz zur Minimierung der Ventilsteifigkeit werden zwei grundlegend verschiedene Designs untersucht (Abb. 43). Beide Designs beruhen auf dem Prinzip einer Biege- bzw. Torsionsfeder als flexibles Biegegelenk und der eigentlichen Ventilklappe. Das axiale Einstromlumen ist

bei beiden Designs durch Polymermaterial, wahlweise in Form einer Lochblende, komplett bzw. derart verschlossen, dass unter physiologischen Bedingungen ein minimaler Volumenstrom möglich ist. Beim ersten Design erfolgt die Anpassung der Ventilsteifigkeit durch ein im Vergleich zur restlichen Ventilklappe schmäler (b_B) und z.T. dünner (t_B) dimensioniertes Biegegelenk bzw. eine dünner dimensionierte Ventilklappe (t_V) (Abb. 44 a). Beim zweiten Design erfolgt eine Anpassung der Ventilsteifigkeit durch eine Verlängerung des Biegegelenkes durch Variation der Anzahl von Windungen (n_W) (Abb. 44 b).

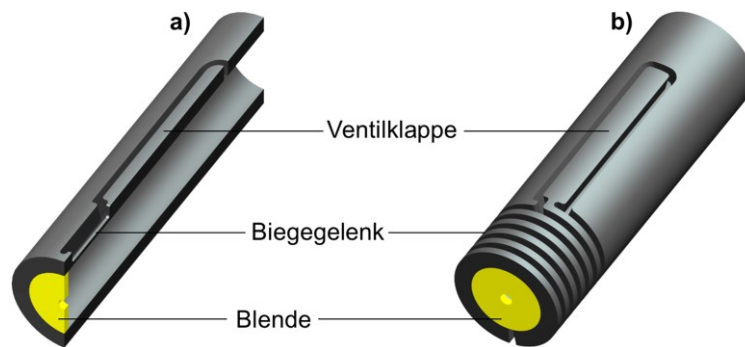


Abb. 43: Designentwürfe zur Minimierung der Steifigkeit eines NiTi-Ventils: Verringerung des Querschnittes des Biegegelenkes (a) und Verlängerung des Biegegelenkes (b)

Insgesamt 20 verschiedene Designs werden im Rahmen einer FEA-Parameterstudie hinsichtlich des Last-Verformungs-Verhaltens untersucht. Die geometrische Modellierung erfolgt mit Hilfe der CAD-Software Pro/ENGINEER Wildfire 5.0 (Parametric Technology Corporation, USA). Es werden 1,5 mm des Glaukomstent-Einstrombereiches modelliert. Die Gesamtlänge der Ventilstruktur beträgt ausgehend vom axialen Glaukomstent-Ende bei allen Modellen 1,2 mm, so dass die Länge der Ventilklappe (l_V) von der Länge des Biegegelenkes (l_B) bzw. der Anzahl der Windungen des Biegegelenkes (n_W) abhängt. Alle Modelle weisen eine Breite des Biegegelenkes von $b_B = 30 \mu\text{m}$ sowie eine Laserschnittbreite von $b_L = 30 \mu\text{m}$ auf. Die Wandstärke beträgt $t = 76 \mu\text{m}$. Konstruktionsbedingt, d.h. aufgrund der radialen Laserbearbeitung, ist die Breite der Ventilklappe bei allen Modellen, bei denen die Dicke der Ventilklappe der Wandstärke des Glaukomstents entspricht ($t_V = t = 76 \mu\text{m}$), auf $b_V = 100 \mu\text{m}$ limitiert. Bei einer größeren Breite käme die Ventilklappe während der Durchbiegung mit der Glaukomstent-Wand in Kontakt und es wäre keine weitere Öffnung mehr möglich. Bei einer verringerten Wandstärke im Bereich der gesamten Ventilklappe (Modelle E) ist eine Verbreiterung der Ventilklappe auf bis zu $b_V = 300 \mu\text{m}$ möglich, ohne dass es zu einem Kontakt kommt. Tab. 24 gibt einen Überblick über die variierten Geometrieparameter.

Das Präprozessing erfolgt mit der Software PATRAN 2007 (MSC Software Corp., USA) und die Software ABAQUS 6.7 (Simulia, Dessault Systèmes, USA) dient zum Prozessing und Postprozessing. Die Vernetzung erfolgt mit dreidimensionalen 8-Knoten-Kontinuumselementen (ABAQUS Elementbibliothek C3D8) mit einer globalen Elementkantenlänge von 0,01 mm bzw. 0,005 mm in hochbeanspruchten Bereichen. Entlang der Rohr-Wandstärke werden vier

(Modelle A1 - E4) bzw. acht (Modelle F1 - F4) Elemente modelliert. Als Randbedingungen dienen eine einseitige feste Einspannung (RB 1) sowie eine im Laufe des Berechnungsschrittes inkrementell auf die äußere Glaukomstent-Oberfläche aufgebrachte Drucklast p (RB 3). Da bei den Modellen A1 - E4 nur ein Viertel des Glaukomstent-Umfanges modelliert wird, ist hier zusätzlich eine Randbedingung (RB 2) zur Behinderung der tangentialen Knotenverschiebungen (u_φ) in beiden Symmetrieschnitten erforderlich (Abb. 45 a).

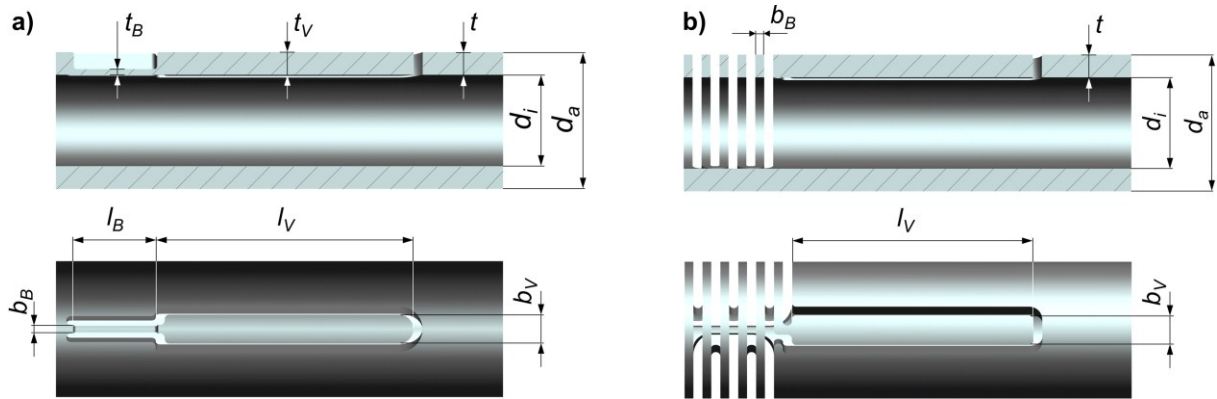


Abb. 44: Geometrie der im Rahmen einer FEA-Parameterstudie untersuchten NiTi-Ventile mit verringertem Querschnitt des Biege gelenkes (a) bzw. verlängertem Biege gelenk (b)

Tab. 24: Geometrieparameter der im Rahmen einer FEA-Parameterstudie untersuchten NiTi-Ventile mit verringertem Querschnitt des Biege gelenkes (Modelle A1 - E4) bzw. verlängertem Biege gelenk (Modelle F1 - F4)

Modell	A1	A2	A3	B1	B2	B3	C1	C2	C3	D1	D2	D3	E1	E2	E3	E4
t_B / t	1/1	1/1	1/1	3/4	3/4	3/4	1/2	1/2	1/2	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4
t_V / t	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/4	1/4	1/4	1/4
$b_V [\mu\text{m}]$	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	150	200	250	300
$l_B [\mu\text{m}]$	20	25	30	20	25	30	20	25	30	20	25	30	30	30	30	30

Modell	F1	F2	F3	F1
$b_V [\mu\text{m}]$	100	100	100	100
$n_W [\mu\text{m}]$	2	4	6	8

Die FEA erfolgt unter Berücksichtigung geometrischer Nichtlinearität. Es wird ein linear elastisches Materialgesetz für NiTi ($E = 80.000 \text{ N mm}^{-2}$, $\nu = 0,45$) definiert. Die deformierten Ventile mit der entsprechenden von Mises Vergleichsspannung sind in Abb. 45 b dargestellt. Last-Verschiebungs-Diagramme dienen jeweils als Grundlage zur Ermittlung der Ventil-Öffnungsdrücke p_{offen} . Hierzu wird die radiale Knotenverschiebung eines Knotens an der Außenseite der Ventil-Spitze über dem Druck aufgetragen – der Öffnungsdruck ist erreicht, wenn dieser Knoten auf dem Glaukomstent-Innendurchmesser liegt. Die im Rahmen der FEA ermittelten Ventil-Öffnungsdrücke sind in Tab. 25 zusammengefasst. Alle Ventil-Modelle zeigen eine lineare Last-Verschiebungs-Charakteristik. Die Durchbiegung der Ventilklappe erfolgt stets in radialer Richtung. Die tangentielle Verschiebung der Ventilkappen ist vernachlässigbar klein. Ein Kontakt zwischen Ventilklappe und Glaukomstent-Wand tritt nicht auf.

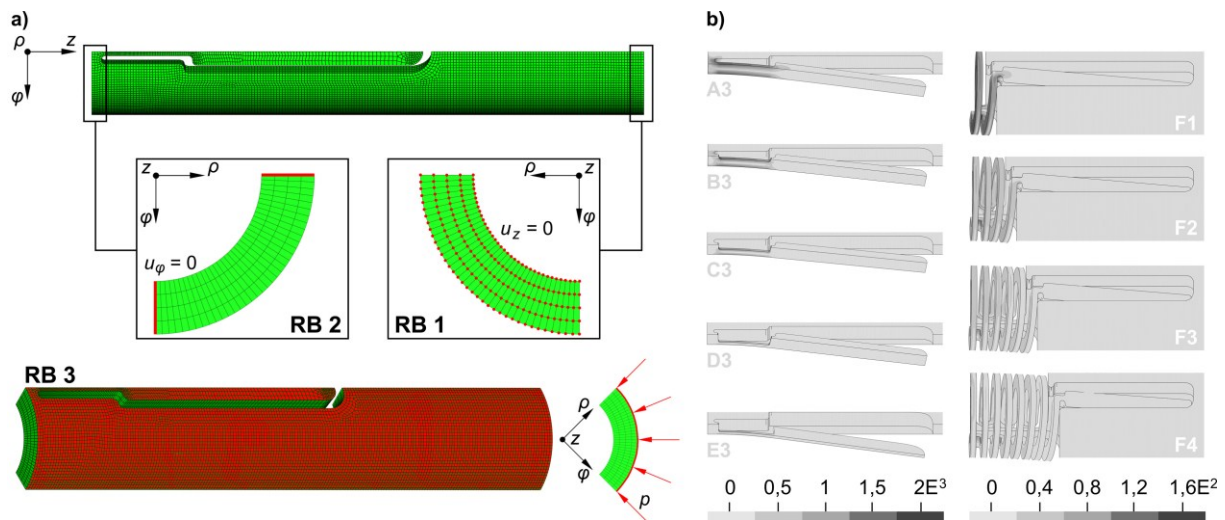


Abb. 45: Vernetztes FE-Modell eines NiTi-Ventils mit einer einseitigen festen Einspannung (RB 1), einer Symmetrierandbedingung (RB 2) und einer Drucklast (RB 3) (a); von Mises Vergleichsspannung in N mm^{-2} für ausgewählte Ventil-Modelle jeweils in weit geöffneter Ventil-Konfiguration (b); nach [199]

Tab. 25: Im Rahmen der FEA-Parameterstudie ermittelte Öffnungsdrücke (in mmHg) der unterschiedlichen Ventil-Modelle

Modell	A	B	C	D	E	F
1	2050	1140	390	52	8,2	64
2	1940	1030	340	44	6,4	33
3	1870	960	310	40	5,4	24
4	-	-	-	-	4,6	22

Bei den Ventil-Modellen mit verringertem Querschnitt des Biegegelenkes (Modelle A - E) verringert sich der Öffnungsdruck mit steigender Länge des Biegegelenkes l_B und kleiner werdenden Dicke des Biegegelenkes t_B . Eine weitere Reduktion des Öffnungsdruckes wird durch eine Verringerung des Querschnittes im Bereich der gesamten Ventilklappe erreicht (Modelle E), wobei die dadurch verringerte Ventil-Steifigkeit einen vernachlässigbaren Einfluss auf den Öffnungsdruck besitzt. Der Öffnungsdruck wird vielmehr verringert, da aufgrund der verringerten Wandstärke der Ventilklappe eine kleinere Durchbiegung bis zum Erreichen des Öffnungsdruckes erforderlich ist. Bei den Ventil-Modellen mit erhöhter Länge des Biegegelenkes (Modelle F) verringert sich der Öffnungsdruck mit steigender Anzahl der Windungen. Beide Designvarianten, Verringerung des Querschnittes bzw. Erhöhung der Länge des Biegegelenkes, sind theoretisch zur Herstellung eines biegeweichen Ventils mit einem Öffnungsdruck von $p_{\text{offen}} = 3,7 \text{ mmHg}$ geeignet. Als Kandidaten mit dem niedrigsten Öffnungsdruck stehen bei den beiden Designvarianten die Modelle E4 bzw. F4 heraus. Der Öffnungsdruck des Modells F4 liegt mit 22 mmHg eine Größenordnung oberhalb des Ziel-Öffnungsdruckes, kann jedoch durch eine Verringerung der Wandstärke der Ventilklappe auf $\frac{1}{4}$ der Ausgangswandstärke auf $p_{\text{offen}} = 5,4 \text{ mmHg}$ reduziert werden. Als Parameter zur exakten Einstellung des Öffnungsdruckes stehen nun die Länge des Biegegelenkes (l_B) bei dem Modell E4 bzw. die Breite der Ventilklappe (b_V) bei dem Modell F4 zur Verfügung.

Zur Validierung der FEA erfolgt die Messung der Federsteifigkeit des Ventils von NiTi- Glaukomstent-Prototypen ($l_V = 1 \text{ mm}$, $b_V = 0,2 \text{ mm}$, $l_B = 0,2 \text{ mm}$, $b_B = 0,03 \text{ mm}$) *in vitro*. Die NiTi-Glaukomstent-Prototypen werden durch das LZH mittels fs-Laserablation gefertigt (Abb. 46). Es besteht eine sehr gute Übereinstimmung zwischen der experimentell bzw. der mit Hilfe der FEA ermittelten Federsteifigkeit der Ventilkappen von $0,16 \pm 0,08 \text{ N mm}^{-1}$ ($n = 3$) bzw. $0,17 \text{ N mm}^{-1}$ [199].

Die Fertigung von NiTi-Ventilen mit variabler Geometrie mittels fs-Laserablation erfolgt durch das LZH und ist problemlos möglich (Abb. 46). Die technologische Umsetzung von Ventil-Modelle mit verringertem Querschnitt des Biegegeelenkes (Modelle B, C und D) ist hingegen problematisch. Bearbeitungsversuche am LZH haben gezeigt, dass prinzipiell ein Materialabtrag möglich ist, dieser aber lange Prozesszeiten erfordert und zu einer sehr rauen Oberfläche führt, was bedingt durch Kerbwirkung zu einem Versagen des Biegegeelenkes unter Belastung führen kann. Auch die technologische Umsetzung der Ventile mit verlängertem Biegegeelenk (Modelle F) erscheint aufgrund der langen Prozesszeiten nicht sinnvoll. Das Konzept eines NiTi-basierten Glaukomstents wird daher zugunsten von biostabilem bzw. biodegradierbarem Polymermaterial zurückgestellt. Die durchgeführten Arbeiten zur Realisierung einer LDD-Beschichtung für NiTi-Mikrostents sowie die am LZH durchgeführten Arbeiten zur Realisierung von Blenden bzw. Verschlüssen des proximalen Einstromlumens mittels Zweiphotonenpolymerisation (2PP) werden daher im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht thematisiert.

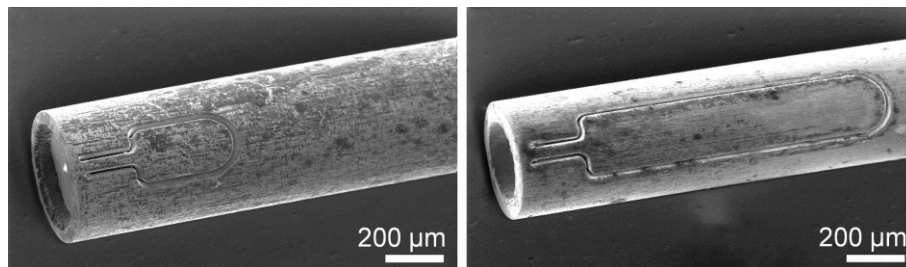


Abb. 46: Beispiele gefertigter NiTi-Glaukomstents mit 300 µm und 1000 µm langem Ventil

7.2 Biostabiler Polymer-Glaukomstent – Entwicklung eines mikromechanischen Ventils und einer Biofunktionalisierung

Der im Rahmen der vorliegenden Arbeit technisch zu realisierende Mikrostant zur Glaukomtherapie aus biostabilem Polymermaterial ist ebenso wie der zuvor beschriebene NiTi-Glaukomstent zur Kammerwasserdrainage aus der Vorderkammer des Auges in den in den Suprachoroidalraum vorgesehen. Das zugrundeliegende Konzept wurde bereits von Guthoff *et al.* [211] beschrieben und umfasst ein mikromechanisches Ventil im Einstrombereich des Glaukomstents zur Inhibition der okulären Hypotonie sowie eine pharmakonhaltige Beschichtung im Ausstrombereich des Glaukomstents zur Inhibition der Fibrose (Abb. 47).

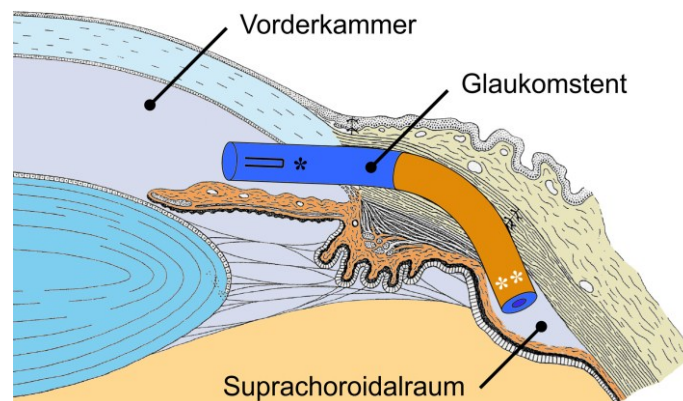


Abb. 47: Konzept eines Glaukomstents zur Kammerwasserdrainage aus der Vorderkammer des Auges in den Suprachoroidalraum; Mikromechanisches Ventil (*) zur Inhibition der okulären Hypotonie und pharmakonhaltige Beschichtung zur Inhibition der Fibrose (**); nach [184]

Im Folgenden werden die Entwicklung des Ventils mittels numerischer und experimenteller Methoden der Struktur- und Fluidmechanik sowie die Entwicklung einer pharmakonhaltigen Beschichtung für den Glaukomstent beschrieben.

7.2.1 Numerische und experimentelle Parameterstudien zur Dimensionierung eines mikromechanischen Ventils für biostabile Polymer-Glaukomstents

Als Grundlage für die Entwicklung eines biostabilen Polymer- Glaukomstents mit einem mikromechanischen Ventil dienen die Materialien PUR und SIL. Beide Materialien werden aufgrund der guten Biokompatibilität im Bereich ophthalmologischer und anderer Implantate verwendet. Aufgrund des niedrigen Elastizitätsmoduls besteht eine gute Strukturkompatibilität zum empfindlichen okulären Gewebe. Im Gegensatz zum kommerziell erhältlichen SIL-Schlauch erfolgt die Herstellung entsprechender PUR-Halbzeuge im Tauchverfahren. Dies bietet den Vorteil, dass die Halbzeug-Wandstärke und damit eine entscheidende geometrische Dimension des Ventils in dem vorliegenden Biege-Lastfall z.B. durch die Anzahl der Tauchwiederholungen eingestellt werden kann. Als Grundlage für die Fertigung von Glaukomstent-Prototypen mit verschiedenen Ventilen wird die Fertigung von PUR-Halbzeugen mit einer Wandstärke von $t = 60 \mu\text{m}$, $110 \mu\text{m}$ und $160 \mu\text{m}$ angestrebt. Die Ergebnisse der Qualitätskontrolle der hergestellten PUR-Halbzeuge sowie des kommerziell erhältlichen SIL-

Schlauches sind in Tab. 26 zusammengefasst. Die angestrebten Wandstärken werden reproduzierbar mit guter Näherung erreicht. Die im Tauchverfahren hergestellten PUR-Halbzeuge weisen eine im Vergleich zum kommerziell erhältlichen SIL-Schlauch große Schwankung der Wandstärke entlang der Halbzeug-Längsachse auf. Mikroskopische Untersuchungen der PUR- und SIL-Polymerhalbzeuge zeigen eine ebene Oberfläche sowie eine gleichmäßige Verteilung der Wandstärke im Halbzeug-Querschnitt (Abb. 48).

Tab. 26: Ergebnisse der Qualitätskontrolle von PUR- und SIL-Halbzeugen; nach [184]

Material	<i>n</i>	Wandstärke <i>t</i> [μm]	Wandstärkeschwankung entlang Längsachse Δt_{LA} [%]
PUR	10	61,8 ± 2,4	41,9 ± 10,1
	10	111,7 ± 3,4	29,8 ± 12,8
	10	163,0 ± 6,3	25,1 ± 7,9
SIL	3	161,3 ± 0,3	1,2 ± 0,3

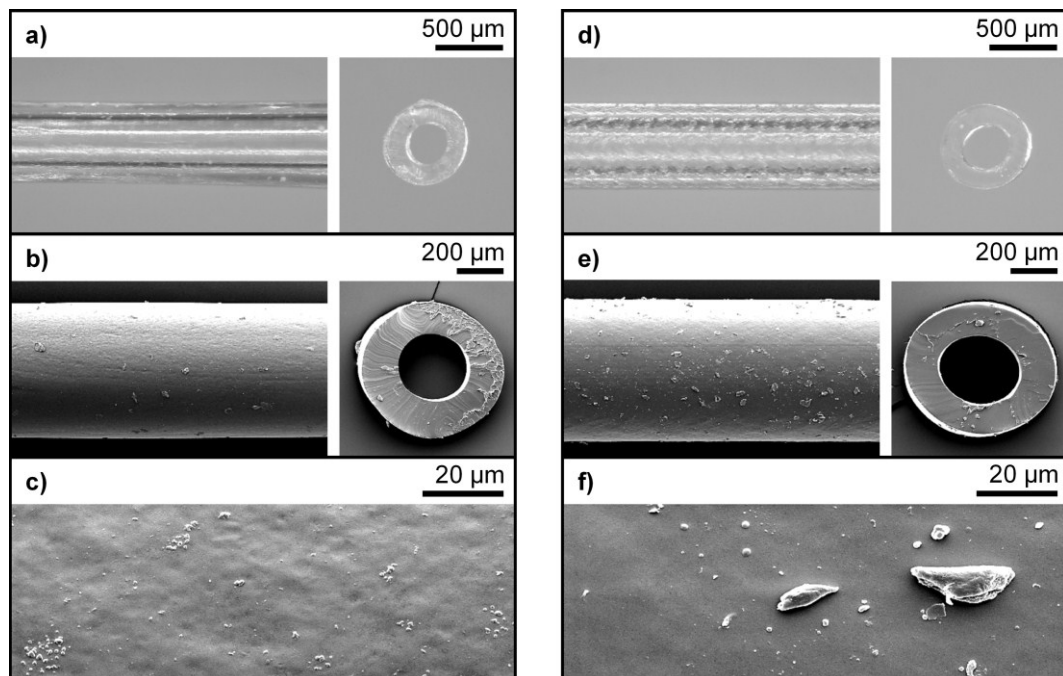
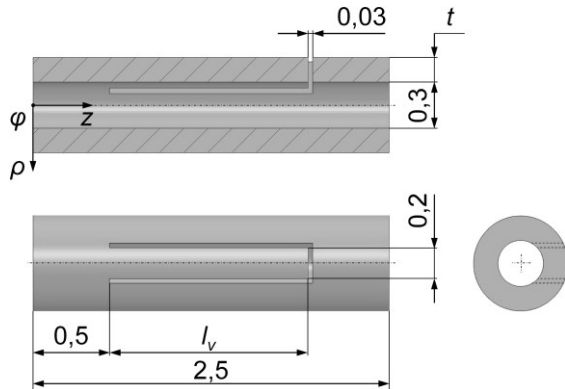


Abb. 48: Oberfläche und Querschnitt sowie Detail der Oberfläche von PUR- (a, b, c) und SIL-Halbzeugen (d, e, f); Licht- (a, d) und Rasterelektronenmikroskopie (b, c, e, f); nach [184]

Der angestrebte Ventil-Öffnungsdruck p_{offen} im Bereich von $0,8 \text{ mmHg} \leq p_{\text{offen}} \leq 3,7 \text{ mmHg}$ resultiert aus der physiologischen Druckdifferenz zwischen dem Ein- und Ausstrombereich, die sich im Falle eines steigenden IOD erhöht [48]. Die Anatomie des Auges liefert die wesentlichen Randbedingungen zur geometrischen Gestaltung des Glaukomstents bzw. des Ventils. Es wird eine Glaukomstent-Länge von 10 mm angestrebt, wobei die freie Länge des Glaukomstents in der Vorderkammer des Auges 1,5 mm nicht überschreiten sollte. Bei einem Glaukomstent-Innendurchmesser von $d_i = 0,3 \text{ mm}$ sollte die Wandstärke $t = 0,17 \text{ mm}$ nicht überschreiten, so dass eine Öffnung des Ventils noch möglich ist. Die Dimensionierung der mikromechanischen Ventile erfolgt mit Hilfe der Software ABAQUS 6.10 (Dessault Systèmes, USA). Die Modellgeometrie der untersuchten Ventile ist in Abb. 49 dargestellt. In-

samt 16 PUR- und SIL-Ventil-Modelle mit einer variablen Ventil-Länge im Bereich von $700 \leq l_v \leq 1400 \mu\text{m}$, einer variablen Wandstärke im Bereich von $60 \leq t \leq 170 \mu\text{m}$, einem konstanten Innendurchmesser $d_i = 300 \mu\text{m}$, einer konstanten Ventil-Breite $b_v = 200 \mu\text{m}$, einer konstanten Laser-Schnittbreite $b_L = 30 \mu\text{m}$, einem konstanten Abstand des Ventils vom proximalen Modell-Ende von $500 \mu\text{m}$ und einer Modell-Gesamtlänge von $2500 \mu\text{m}$ werden untersucht.



Material	$t [\mu\text{m}]$	$l_v [\mu\text{m}]$	Σ
PUR	60	700	9 Modelle
	110	1000	
	160	1300	
SIL	170	800	7 Modelle
		900	
		1000	
		1100	
		1200	
		1300	
		1400	

Abb. 49: Geometrie und Geometrieparameter der im Rahmen einer FEA-Parameterstudie untersuchten PUR- und SIL-Ventile; Maße in Abb. in Millimeter; nach [184]

Die Vernetzung erfolgt mit dreidimensionalen 8-Knoten-Kontinuumselementen (ABAQUS Elementbibliothek C3D8R) mit einer globalen Elementkantenlänge von $0,02 \text{ mm}$ bzw. acht Elementen entlang der Rohr-Wandstärke. Als Randbedingungen dienen eine einseitige feste Einspannung sowie eine im Laufe des Berechnungsschrittes inkrementell auf die äußere Modell-Oberfläche aufgebrachte Drucklast p (Abb. 50 a). Die FEA erfolgt unter der Berücksichtigung geometrischer Nichtlinearität. Es wird ein hyperelastisches Materialgesetz für PUR und SIL basierend auf uniaxialen Zugversuchen bei Raumtemperatur (vgl. Kapitel 3.2.1) definiert. Zur Erhöhung der Stabilität der FEA erfolgt eine Glättung der diskreten Spannungs-Dehnungs-Verläufe mit einem smoothing factor von zwei. Basierend auf einer ABAQUS Material-Evaluierung erfolgt die Approximation der diskreten Spannungs-Dehnungs-Verläufe für die Materialien PUR bzw. SIL mit Hilfe einer Polynomfunktion zweiter Ordnung bzw. mittels des Algorithmus nach Marlow.

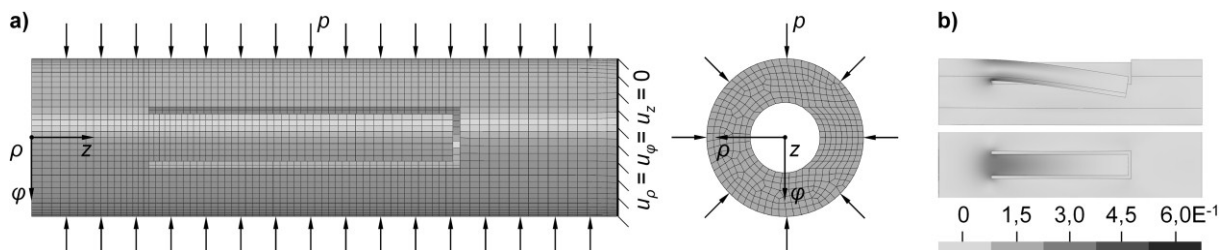


Abb. 50: Vernetztes FE-Modell eines Ventils mit einseitiger fester Einspannung und Drucklast (a); von Mises Vergleichsspannung in N mm^{-2} beispielhaft für das PUR-Ventil-Modell mit Wandstärke $t = 160 \mu\text{m}$ und Ventil-Länge $l_v = 1300 \mu\text{m}$ bei Öffnungsdruck (b); nach [184]

Im Postprozessing erfolgt eine Auswertung der Last-Verschiebungs-Kurven der verschiedenen Ventil-Modelle. Hierzu wird die Radialverschiebung u_ρ eines Knotens am freien Ende des Ventils über dem aufgebrachten Druck p aufgetragen. Der Ventil-Öffnungsdruck p_{offen} ist

jeweils im Schnittpunkt der Last-Verschiebungs-Kurve mit dem Betrag der Wandstärke t definiert (p_{offen} wenn $u_p = t$). Abb. 50 b zeigt beispielhaft ein deformiertes PUR-Ventil-Modell bei Erreichen des Öffnungsdruckes. Die im Rahmen der FEA ermittelten Last-Verschiebungs-Kurven sind mit guter Näherung linear. Die aus der FEA resultierenden Ventil-Öffnungsdrücke sind in Tab. 27 zusammengefasst.

Tab. 27: Vergleich des mittels FEA und des experimentell ermittelten Ventil-Öffnungsdruckes der untersuchten PUR- und SIL-Glaukomstents; jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung; Stichprobenumfang experimenteller Untersuchungen: $n = 1$ (PUR) und $n = 3$ (SIL); nach [184]

Material	Ventil-Länge [μm]	Wandstärke [μm]	Ventil-Öffnungsdruck [mmHg]	
			FEA	Experiment
PUR	700	60	5,1	4,0
		110	42,7	14,0
		160	165,0	-
	1000	60	1,3	1,0
		110	11,5	5,0
		160	45,8	-
	1300	60	0,5	1,0
		110	4,3	2,0
		160	17,4	-
SIL	800	170	22,3	15,0 \pm 0,0
	900		15,4	12,0 \pm 2,2
	1000		11,2	11,3 \pm 1,2
	1100		8,2	10,0 \pm 0,0
	1200		6,1	4,3 \pm 0,6
	1300		4,6	3,7 \pm 0,6
	1400		3,4	1,0 \pm 0,0

Der Ventil-Öffnungsdruck nimmt mit steigender Ventil-Länge bzw. kleiner werdenden Wandstärke exponentiell ab. Zur Validierung der FEA-Ergebnisse erfolgt in Kooperation mit dem LZH mittels fs-Laserablation die Herstellung von insgesamt 30 Glaukomstent-Prototypen mit jeweils einem mikromechanischen Ventil (PUR: 9 Stck. und SIL: 21 Stck.). Aufgrund der hohen Präzision, dem geringen Wärmeeintrag in das Polymermaterial und der kleinen erreichbaren Schnittbreiten ist das fs-Laserschneiden eine sehr gut geeignete Methode zur Fertigung der Ventile in dem vorliegenden Slotted-Tube Design. Durch die bei dem Polymermaterial erreichten hohen Abtragsraten ist eine wirtschaftliche Serienproduktion möglich. Die Qualität der Laserbearbeitung hängt in entscheidender Weise von der Qualität der verwendeten Polymerhalbzeuge ab, d.h. die Qualität sinkt mit steigender Wandstärke t sowie steigender Schwankung der Wandstärke Δt_{LA} der Polymerhalbzeuge. So ist z.B. die Laserbearbeitung von SIL-Halbzeugen ($t = 161,3 \mu\text{m}$, $\Delta t_{LA} = 1,2 \%$) problemlos möglich, wohingegen bei PUR-Halbzeugen der größten Wandstärke ($t = 163,0 \mu\text{m}$, $\Delta t_{LA} = 25,1 \%$) keine befriedigenden Bearbeitungsergebnisse erzielt werden. Die Qualitätskontrolle der hergestellten Glaukomstent-Prototypen mittels REM belegt die Einhaltung der geometrischen Vorgaben im Hinblick auf die entscheidenden Parameter Ventil-Länge und -Breite sowie Laser-Schnittbreite, beispielhaft für einen PUR- und einen SIL-Glaukomstent gezeigt in Abb. 51 a, b. Die quantitative mikrofluidische Charakterisierung der Glaukomstent-Prototypen er-

folgt mit Hilfe des GDP bei Raumtemperatur. Aus den ermittelten Druckdifferenz-Volumenstrom-Kennlinien wird der Ventil-Öffnungsdruck als derjenige Druck extrahiert, bei dem erstmals ein Volumenstrom messbar ist. Abb. 51 c zeigt beispielhaft die Druckdifferenz-Volumenstrom-Kennlinien eines PUR- und eines SIL- Glaukomstents. Die aus der mikrofluidischen Charakterisierung der Glaukomstent-Prototypen resultierenden Öffnungsdrücke sind in Tab. 27 zusammengefasst. Die experimentellen Untersuchungen zeigten ebenso wie die FEA eine Abnahme des Ventil-Öffnungsdruckes mit steigender Ventil-Länge bzw. kleiner werdenden Wandstärke. Eine mikrofluidische Charakterisierung der PUR-Glaukomstent-Prototypen mit einer Wandstärke von 160 μm ist aufgrund der nicht optimalen Halbzeugqualität und der daraus resultierenden nicht optimalen Laser-Bearbeitungsqualität nicht möglich.

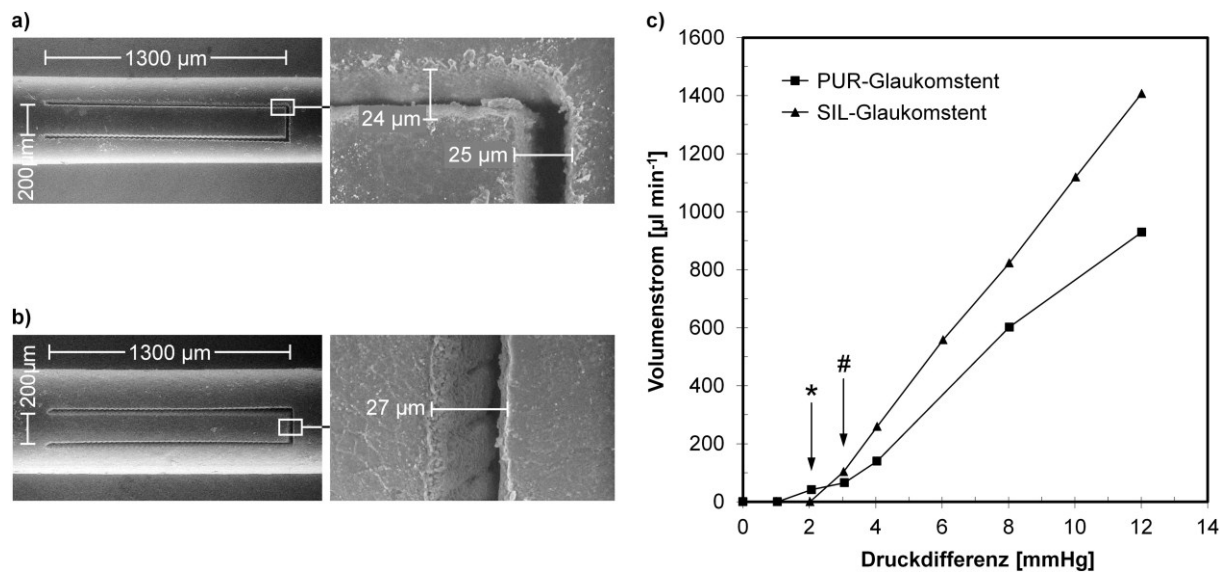


Abb. 51: Qualitätskontrolle (REM) am Beispiel zweier Glaukomstent-Prototypen: PUR-Glaukomstent mit Wandstärke $t = 110 \mu\text{m}$ und Ventil-Länge $l_V = 1300 \mu\text{m}$ (a) und SIL-Glaukomstent mit Wandstärke $t = 170 \mu\text{m}$ und Ventil-Länge $l_V = 1300 \mu\text{m}$ (b) sowie deren Funktionskontrolle durch mikrofluidische Charakterisierung (* bzw. #...Öffnungsdruck PUR- bzw. SIL-Glaukomstent) (c); nach [184]

Der Vergleich der mittels FEA und der experimentell ermittelten Ventil-Öffnungsdrücke zeigt eine sehr gute qualitative Übereinstimmung. Quantitative Abweichungen im Bereich von 22 % bis zu 67 % treten insbesondere bei den untersuchten PUR-Glaukomstents auf und sind durch den kleineren Stichprobenumfang von $n = 1$ ($n = 3$ bei SIL) aber insbesondere durch die größere Schwankung der Wandstärke bei den PUR-Halbzeugen zu erklären. Die quantitativen Abweichungen zwischen FEA und Experiment bei den untersuchten SIL-Glaukomstents sind mit 1 % bis 33 % vergleichsweise klein (Ausnahme: 71 % Abweichung bei SIL-Glaukomstent mit Wandstärke $t = 170 \mu\text{m}$ und Ventil-Länge $l_V = 1400 \mu\text{m}$). Weiterhin zeigt sich, dass die Ventil-Steifigkeit in der FEA i.d.R. überschätzt wird, d.h. die im Rahmen der FEA ermittelten Ventil-Öffnungsdrücke sind i.d.R. größer im Vergleich zum entsprechend experimentell ermittelten Wert.

Auf Grundlage der durchgeführten Untersuchungen können insgesamt fünf Glaukomstents mit mikromechanischem Ventil empfohlen werden, deren Öffnungsdruck innerhalb des Ziel-

bereiches von $0,8 \text{ mmHg} \leq p_{\text{offen}} \leq 3,7 \text{ mmHg}$ liegt: PUR-Glaukomstents mit einer Wandstärke von $t = 60 \text{ }\mu\text{m}$ und Ventil-Längen von $l_V = 1000 \text{ }\mu\text{m}$ sowie $l_V = 1300 \text{ }\mu\text{m}$ bzw. mit einer Wandstärke von $t = 110 \text{ }\mu\text{m}$ und einer Ventil-Länge von $l_V = 1300 \text{ }\mu\text{m}$ und SIL-Glaukomstents mit einer Wandstärke von $t = 170 \text{ }\mu\text{m}$ und Ventil-Längen von $l_V = 1300 \text{ }\mu\text{m}$ sowie $l_V = 1400 \text{ }\mu\text{m}$. Dabei bietet der SIL-Glaukomstent mit einem mikromechanische Ventil der Wandstärke von $t = 170 \text{ }\mu\text{m}$ und der Ventil-Länge von $l_V = 1300 \text{ }\mu\text{m}$ mit einem Öffnungsdruck von $p_{\text{offen}} = 3,7 \pm 0,6 \text{ mmHg}$ ($n = 3$) die größte Sicherheit gegen eine Hypotonie und wird daher im Folgenden zur Fertigung biofunktionalisierter Glaukomstent-Prototypen für die tierexperimentelle Erprobung weiter Verwendet.

Experimentelle Machbarkeitsuntersuchungen zeigen, dass über die Variation der Ventil-Länge bzw. der Halbzeug-Wandstärke hinaus eine gezielte Beeinflussung des Ventil-Öffnungsdruckes bzw. auch von dessen Druckdifferenz-Volumenstrom-Charakteristik z.B. durch einen lokalen Wandstärkeabtrag mittels fs-Laser bzw. durch die Variation der Ventil-Schnittgeometrie möglich sind. Der Einfluss eines lokalen Wandstärkeabtrages im Bereich eines in Silikonschlauch (Silastic Rx-50 Medical Grade Tubing, Dow Corning Corp., USA) geschnittenen Ventils ist in Abb. 52 a dargestellt.

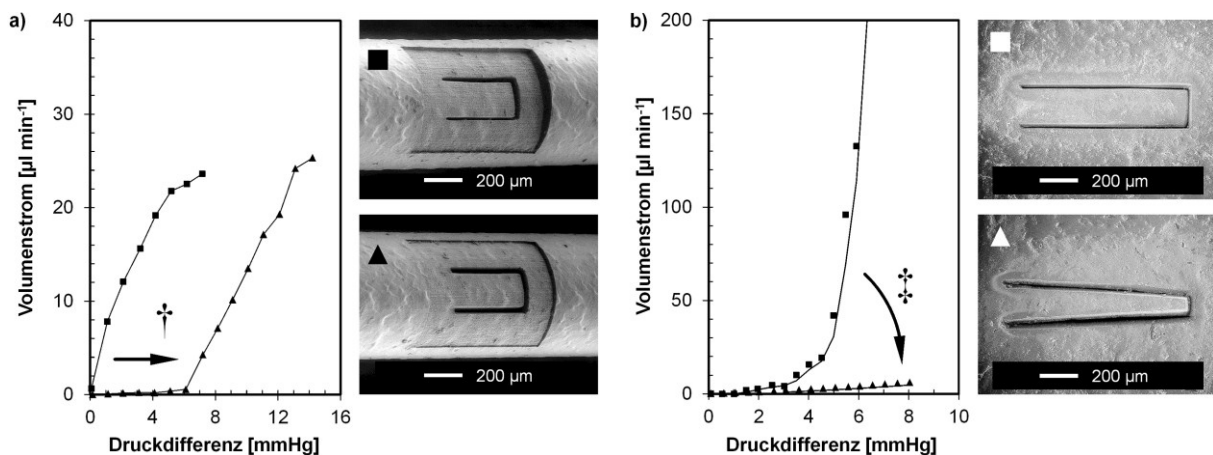


Abb. 52: a) Beeinflussung des Ventil-Öffnungsdruckes (\dagger) durch lokalen Wandstärkeabtrag im Ventil-Bereich auf $65 \text{ }\mu\text{m}$ (\blacksquare) bzw. $135 \text{ }\mu\text{m}$ (\blacktriangle) Wandstärke ($n = 1$); b) Beeinflussung der Druckdifferenz-Volumenstrom-Charakteristik (\ddagger) durch U- (\blacksquare) bzw. V-förmige Ventil-Schnittgeometrie (\blacktriangle) ($n = 3$); nach [195, 212]

Mit steigendem Abtrag der Ventil-Wandstärke von $t_V = 135 \text{ }\mu\text{m}$ auf $t_V = 65 \text{ }\mu\text{m}$ nimmt der Ventil-Öffnungsdruck von 7 mmHg auf $< 1 \text{ mmHg}$ ab [195]. Die Beeinflussbarkeit der Druckdifferenz-Volumenstrom-Charakteristik durch die Ventil-Schnittgeometrie wird in Abb. 52 b am Beispiel zweier verschiedener in eine Silikonfolie (NuSil MED 4211, NuSil Technology LLC, USA) mit einer Dicke von $170 \text{ }\mu\text{m}$ geschnittener Ventile deutlich. Bedingt durch den initial kleineren Strömungsquerschnitt im geöffneten Zustand beträgt der Volumenstrom im untersuchten Druckbereich bei einem V-förmigen Ventil $< 10 \text{ }\mu\text{l min}^{-1}$, wohingegen bei einem U-förmigen Ventil ein Volumenstrom $> 100 \text{ }\mu\text{l min}^{-1}$ gemessen wird.

Die angewandten numerischen und experimentellen Methoden, die Materialien PUR und SIL und das vorgestellte Ventil-Design sind sehr gut zur Entwicklung eines biostabilen Polymer-Glaukomstents geeignet. Durch die Variation geometrischer Parameter wie Ventil-Länge oder Wandstärke kann der Ventil-Öffnungsdruck in einem weiten Bereich zielgenau auf einen gewünschten Wert eingestellt werden. Das technisch realisierte mikromechanische Ventil ist so potentiell zur Inhibition der okulären Hypotonie und resultierender schwerer Komplikationen, wie suprachoroidaler Blutungen, die häufig mit dem Einsatz von GDI ohne Ventil assoziiert sind, geeignet [142, 184].

7.2.2 Numerische Untersuchung der Druckdifferenz-Volumenstrom-Charakteristik eines mikromechanischen Ventils für biostabile Polymer-Glaukomstents

Die beschriebenen numerischen Parameterstudien zur exakten Einstellung eines Ventil-Öffnungsdruckes geben keinen Aufschluss über die strömungsmechanischen Eigenschaften eines Ventils, welche in zusätzlichen, aufwendigen experimentellen Messungen ermittelt werden müssen. Um eine zusätzliche numerische Untersuchung der strömungsmechanischen Eigenschaften zu ermöglichen, erfolgt am Beispiel des mikromechanischen SIL-Ventils mit der Wandstärke $t = 170 \mu\text{m}$ und der Ventil-Länge $l_V = 1300 \mu\text{m}$ die Etablierung einer gekoppelten numerischen FSI-Analyse.

Die Analyse erfolgt mit Hilfe der Software ANSYS 14.5 (Ansys Inc., USA) unter Nutzung der grafischen Benutzeroberfläche Workbench. Die Definition der initialen Festkörper- und Fluidgeometrie erfolgt mit Hilfe des Design Modelers. Das Fluidvolumen stellt einen zum Glaukomstent-Festkörper (Geometrie vgl. Abb. 49) coaxialen Zylinder mit einem Durchmesser von 2 mm dar, von dem mittels einer Booleschen Operation die Glaukomstent-Geometrie abgezogen wird. Für den Festkörper wird zur Vereinfachung ein linear elastisches Materialgesetz für SIL, basierend auf uniaxialen Zugversuchen bei Raumtemperatur, definiert ($E = 2,2 \text{ N mm}^{-2}$, $\nu = 0,45$; vgl. Kapitel 3.2.1). Die Fluid-Eigenschaften werden entsprechend der ANSYS-Materialdatenbank für flüssiges Wasser bei Raumtemperatur definiert ($\eta = 1,003 \text{ mPas}$, $\rho = 998,2 \text{ Kg m}^{-3}$). Die Vernetzung des Festkörpers bzw. des Fluids erfolgt mit 10- bzw. 4-Knoten-Tetraederelementen mit einer mittleren Elementkantenlänge von ca. 0,3 mm bzw. 0,8 mm. In Bereichen hoher erwarteter Deformationen bzw. Strömungsgeschwindigkeiten erfolgt jeweils eine lokale Verfeinerung des Netzes. Die Definition der insgesamt fünf struktur- bzw. fluidmechanischen Randbedingungen erfolgt in ANSYS Mechanical bzw. ANSYS Fluent: (i) feste Einspannung des Festkörpers ($u_x = u_y = u_z = 0$), (ii) Fluid-Einstrom mit inkrementell steigender Drucklast $0 \leq p_1 \leq 4,3 \text{ mmHg}$, (iii) Fluid-Ausstrom mit konstantem Druck $p_2 = 0 \text{ mmHg}$, (iv) Fluid-Wand mit Geschwindigkeitskomponenten $v_x = v_y = v_z = 0$ und (v) Fluid-Festkörper-Schnittstelle (Abb. 53). Die Analyse erfolgt unter Berücksichtigung geometrischer Nichtlinearität. Ein Datentransfer zwischen der fluid- bzw. strukturmechanischen Teilrechnung ermöglicht in jedem Zeitinkrement die Übertragung der

Verschiebung des Festkörpers auf die Fluidgeometrie sowie die Übertragung berechneter Kräfte des Fluids auf den Festkörper. Nach jedem berechneten Zeitinkrement erfolgt eine automatische Anpassung des Netzes an die veränderte Geometrie.

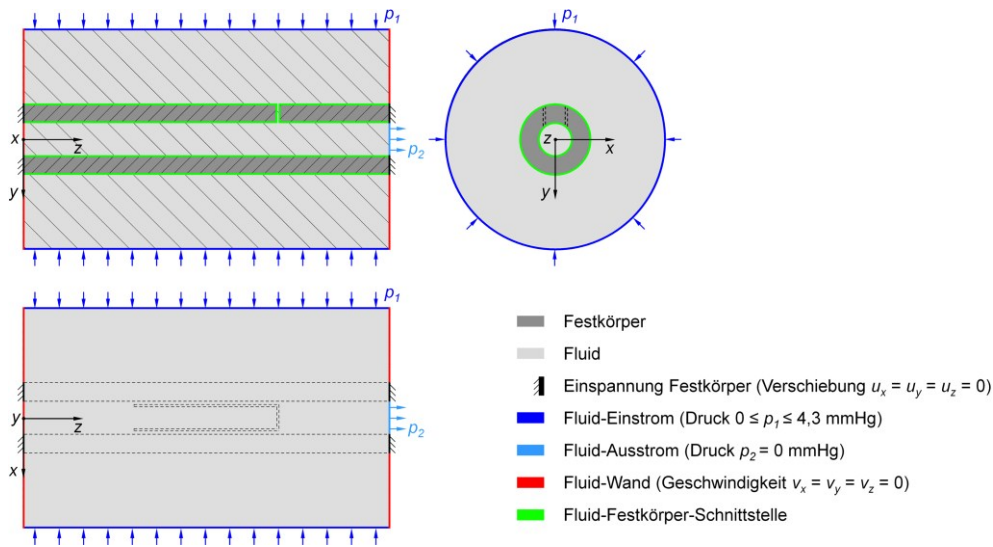


Abb. 53: Randbedingungen des mittels FSI-Analyse untersuchten Modells des mikromechanischen SIL-Ventils mit der Wandstärke $t = 170 \mu\text{m}$ und der Ventil-Länge $l_V = 1300 \mu\text{m}$

Die aus der FSI-Analyse resultierende Last-Verschiebungs-Kennlinie des Ventils weist im Gegensatz zur FEA einen quadratischen Verlauf auf. Die resultierenden Ventil-Öffnungsdrücke beider Methoden stimmten gut überein: $p_{\text{offen}} = 2,7 \text{ mmHg}$ (FSI) vs. $p_{\text{offen}} = 4,6 \text{ mmHg}$ (FEA). Der experimentell ermittelte Ventil-Öffnungsdruck liegt mit $p_{\text{offen}} = 3,7 \pm 0,6 \text{ mmHg}$ ($n = 3$) zwischen den mittels FSI- bzw. FE-Analyse ermittelten Werten. Der Betrag der Strömungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Druckdifferenz als Resultat der FSI-Analyse ist in Abb. 54 dargestellt.

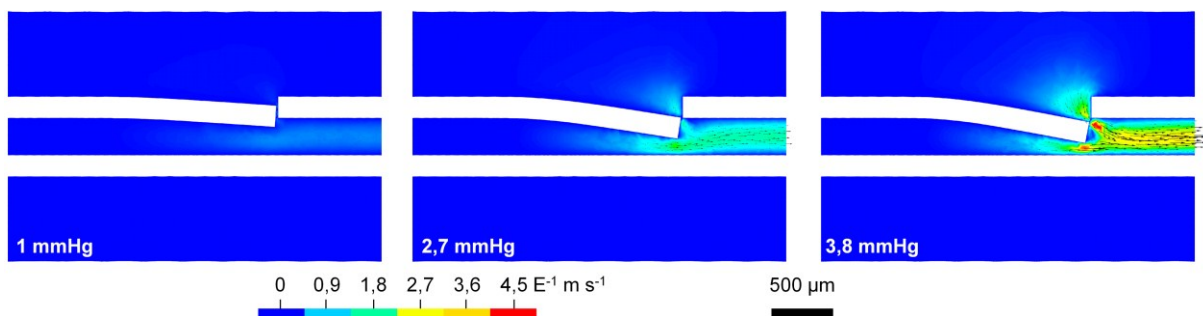


Abb. 54: Mittels FSI-Analyse ermitteltes Strömungsfeld im Einstrombereich des SIL-Glaukomstents mit dem mikromechanischen Ventil mit der Wandstärke $t = 170 \mu\text{m}$ und der Ventil-Länge $l_V = 1300 \mu\text{m}$ bei Druckdifferenzen im Bereich von $1 \leq \Delta p \leq 3,8 \text{ mmHg}$

Neben der zunehmenden Durchbiegung des Ventils infolge der steigenden Druckdifferenz zeigt sich eine Zunahme des Betrages der Strömungsgeschwindigkeit. Unabhängig von der Druckdifferenz erfolgt eine starke Leckströmung durch die Laserschnitte des Ventils. Ein eindeutiger Ventil-Öffnungsdruck in Analogie zu den experimentellen strömungsmechanischen Untersuchungen ist daher aus der Druckdifferenz-Volumenstrom-Kennlinie nicht abzuleiten.

Die Druckdifferenz-Volumenstrom-Kennlinie weist einen quadratischen Verlauf entsprechend der Formel $\dot{V}[\mu\text{l min}^{-1}] = 29(\Delta p[\text{mmHg}])^2 + 46(\Delta p[\text{mmHg}])$ auf. Hinsichtlich des Betrages des Anstiegs des Volumenstromes mit steigender Druckdifferenz sind beide Methoden sehr gut vergleichbar.

Im Zusammenhang mit der bei der FSI-Analyse auftretenden Leckströmung spielt die idealisiert prismatische Geometrie der Laserschnitte des Ventils eine entscheidende Rolle. Die reale Geometrie der Laserschnitte besitzt im Querschnitt eine in Richtung der Glaukomstent-Innenwand zulaufende V-Form, was einen wesentlich kleineren Strömungsquerschnitt bzw. einen wesentlich größeren Strömungswiderstand bedingt [212].

7.2.3 Validierung der angewendeten numerischen und experimentellen Methoden zur Ventil-Entwicklung mittels Mikro Particle Image Velocimetry

Als Methode zur Validierung des numerisch mittels FE- und FSI-Analyse bzw. des experimentell mit Hilfe des GDP ermittelten Ventil-Öffnungsdruckes erfolgt beispielhaft eine Untersuchung des mikromechanischen SIL-Ventils mit der Wandstärke $t = 170 \mu\text{m}$ und der Ventil-Länge $l_V = 1300 \mu\text{m}$ mittels μ -PIV. Die mit vektoriellen und skalaren Geschwindigkeitsfeldern überlagerten Mikroskopaufnahmen des Glaukomstent-Einstrombereiches sind in Abb. 55 in Abhängigkeit von der Druckdifferenz dargestellt.

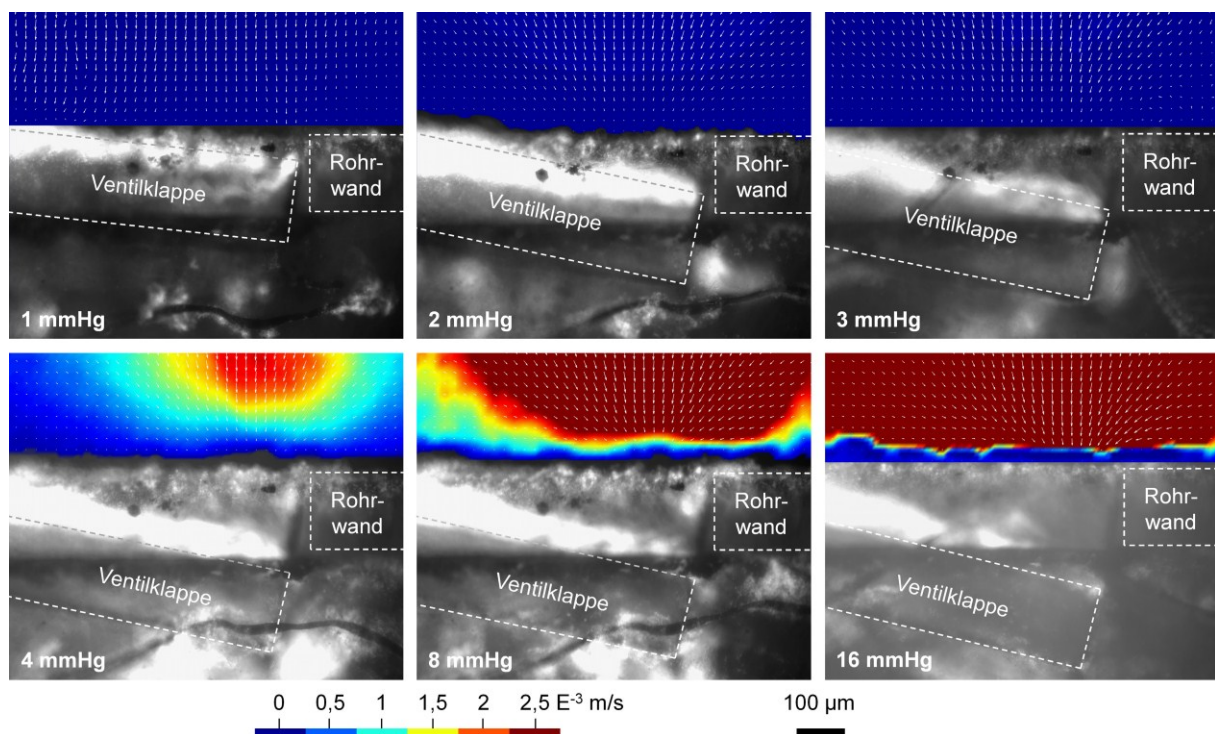


Abb. 55: Mittels μ -PIV gemessenes Strömungsfeld im Einstrombereich des SIL-Glaukomstents mit dem mikromechanischen Ventil mit der Wandstärke $t = 170 \mu\text{m}$ und der Ventil-Länge $l_V = 1300 \mu\text{m}$ bei Druckdifferenzen im Bereich von $1 \leq \Delta p \leq 16 \text{ mmHg}$; nach [197]

Sowohl die Mikroskopiebilder als auch die starke Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit belegen einen Ventil-Öffnungsdruck bei einer Druckdifferenz zwischen 3 und 4 mmHg. Die

quantitative Auswertung der mittleren Beträge der Strömungsgeschwindigkeiten im Glaukomstent-Einstrombereich zeigt in diesem Druckdifferenz-Bereich eine Steigerung der Strömungsgeschwindigkeit um ca. zwei Größenordnungen. Der mit Hilfe des GDP aus Druckdifferenz-Volumenstrom-Kennlinien ermittelte Ventil-Öffnungsdruck von $3,7 \pm 0,6$ mmHg ($n = 3$) wird durch die μ -PIV Untersuchungen bestätigt (Abb. 56). Die μ -PIV Untersuchungen bestätigen damit weiterhin die numerisch mittels FE- bzw. FSI-Analyse ermittelten Ventil-Öffnungsdrücke von 4,6 mmHg bzw. 2,7 mmHg.

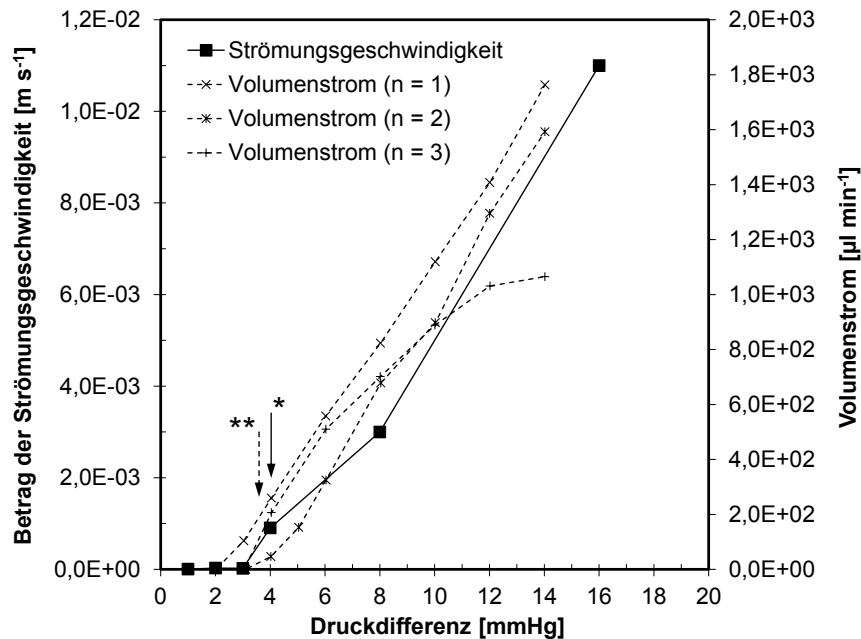


Abb. 56: Vergleich Druckdifferenz-Strömungsgeschwindigkeits-Charakteristik (μ -PIV, Öffnungsdruck (*) 4 mmHg, $n = 1$) mit Druckdifferenz-Volumenstrom-Charakteristik (GDP, Mittelwert Öffnungsdruck (**) $3,7 \pm 0,6$ mmHg, $n = 3$) des SIL-Glaukomstents mit dem mikromechanischen Ventil mit der Wandstärke $t = 170$ μ m und der Ventil-Länge $l_V = 1300$ μ m; nach [197]

In der dargestellten Versuchsreihe sind aussagekräftige Messungen der Geschwindigkeitsfelder lediglich außerhalb des Glaukomstent-Lumens gelungen, weshalb ein Vergleich mit den aus der FSI-Analyse resultierenden Strömungsgeschwindigkeiten nicht möglich ist.

Die Darstellung der Strömung im Lumen des Glaukomstents ist aufgrund der mit zunehmender Dauer der Untersuchung fortschreitenden Anlagerung der Fluoreszenzpartikel am Silikonmaterial des Glaukomstents (Abb. 57 a) und dadurch bedingten Messartefakten schwierig. Daneben zeigt sich eine nicht ideale Anpassung des Brechungsindexes des Strömungsmediums an das Silikonmaterial. Dennoch ist z.T. eine Messung der Strömung im Glaukomstent-Lumen möglich. Abb. 57 b zeigt beispielhaft die Strömung an der Spitze der bei 16 mmHg weit geöffneten Ventilklappe. Aufgrund des kleineren Strömungsquerschnittes im Glaukomstent-Lumen im Vergleich zu der Strömung im Einstrombereich außerhalb des Glaukomstents kommt es zu einem Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit auf bis zu $0,075$ m s⁻¹.

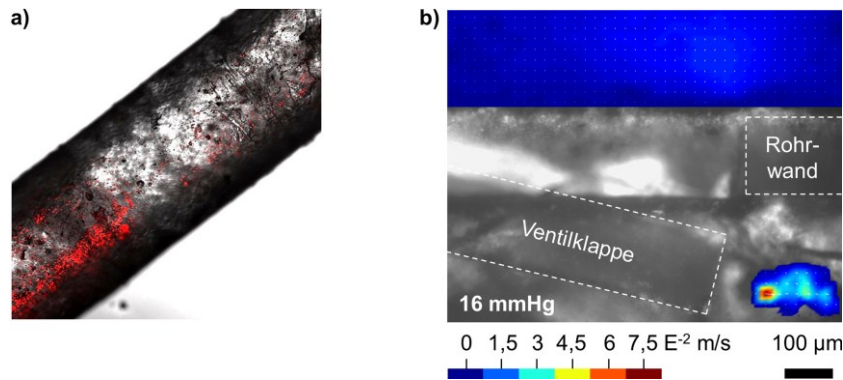


Abb. 57: Fluoreszenzmikroskopie zum Nachweis der Anlagerung von Fluoreszenzpartikeln (rot) im Glaukomstent-Lumen nach μ -PIV Untersuchung (a); Strömungsfeld im Einstrombereich und im Lumen eines SIL-Glaukomstents mit einer Ventilkappenlänge von 1300 μ m bei einer Druckdifferenz von 16 mmHg (b); nach [197]

Die μ -PIV stellt eine leistungsfähige Methode für die zukünftige Entwicklung innovativer Ventil-Designs dar. Eine Optimierung der Methode im Hinblick auf die verwendeten Fluoreszenzpartikel und die Brechungsindexanpassung des Strömungsmediums wird eine umfassende qualitative und quantitative Beurteilung der Glaukomstent-Strömung ermöglichen.

7.2.4 Entwicklung pharmakonhaltiger Beschichtungen und geeigneter Beschichtungsprozesse für biostabile Polymer-Glaukomstents

Neben mikromechanischen Ventilen zur Inhibition der postoperativen Hypotonie stellen Biofunktionalisierungen in Form pharmakonhaltiger Beschichtungen zur Inhibition der Fibrose einen zweiten Schwerpunkt bei der Entwicklung biostabiler Polymer-Glaukomstents dar.

Voruntersuchungen zur Identifikation eines optimalen LDD-Systems

Im ersten Schritt erfolgt keine direkte Ankopplung einer pharmakonhaltigen Beschichtung an Glaukomstents, sondern ein Annähen separat hergestellter LDD-Systeme an den Glaukomstent-Grundkörper. Dieses vereinfachte Vorgehen ermöglicht eine schnelle Untersuchung der verschiedenen Polymere P(4HB) und P(3HB) in Kombination mit den Pharmaka PTX und MMC. Die Herstellung der PTX- bzw. MMC-basierten LDD-Systeme erfolgt aus gegossenen bzw. gesprühten Polymerfolien, die nach der Herstellung zur Minimierung des Chloroform-Restgehaltes für eine Woche im Vakuum bei 40°C gelagert werden. Die LDD-Systeme mit einem Durchmesser von 3 mm werden aus den Folien ausgestanzt und mittels nicht-degradierbarem, monofilem Ethilon 10-0 Polyamid-Nahtmaterial (EH7980G, Ethicon Inc., USA) am Glaukomstent-Grundkörper (Silastic Rx-50 Medical Grade Tubing, Dow Corning Corp., USA), der kein Ventil aufweist, befestigt (Abb. 58 a-d). Die Gesamtmasse der hergestellten LDD-Systeme beträgt jeweils $761 \pm 461 \mu\text{g}$, woraus sich unter Berücksichtigung des Polymer/Pharmakon-Verhältnisses von 85/15 % (w/w) jeweils eine initiale Pharmakabeladung von $114 \pm 69 \mu\text{g}$ ergibt. Die Sterilisation erfolgt für 3 h bei 43°C und 2,6 bar mittels Ethylenoxid, gefolgt von einer Belüftung für 5 h bei 43°C und 0,05 bar sowie für 3 d bei 37°C und Umgebungsdruck (Biotronik AG, Schweiz) [213].

In vitro in DPBS bei 37°C zeigt sich eine schnellere Pharmakonfreisetzung für MMC im Vergleich zu PTX sowie für das Polymer P(4HB) im Vergleich zu P(3HB) (Abb. 58 e). Nach einem initialen Burst-Release von 55 % bzw. 54 % MMC aus P(4HB) bzw. P(3HB) innerhalb des ersten Tages folgt eine Phase der kontinuierlichen, langsamen Freisetzung von 100 % bzw. 91 % MMC innerhalb von zehn Tagen. Bezogen auf das Pharmakon PTX zeigt sich ein initialer Burst-Release von 3 % bzw. 0,4 % aus P(4HB) bzw. P(3HB) innerhalb des ersten Tages gefolgt von einer Phase der kontinuierlichen, langsamen Freisetzung von 14 % bzw. 1 % innerhalb von 25 Tagen. Die schnellere Pharmakonfreisetzung aus dem Polymer P(4HB) im Vergleich zu P(3HB) ist durch die aufgrund der geringfügigen Unterschiede des Kontaktwinkels (67,7° vs. 69,3°) bzw. des Kristallinitätsgrades (71,7 % vs. 68 %) resultierende unterschiedliche Wasseraufnahme kaum zu erklären [214]. Aufgrund der primär diffusionskontrollierten Pharmakonfreisetzung stellen auch Unterschiede in Bezug auf das Degradationsverhalten keine wahrscheinliche Erklärung dar [145]. Vielmehr ist das unterschiedliche Freisetzungsverhalten auf die abweichende Glasübergangstemperatur von P(4HB) und P(3HB) zurückzuführen (-51°C vs. 1°C) [166, 213, 214].

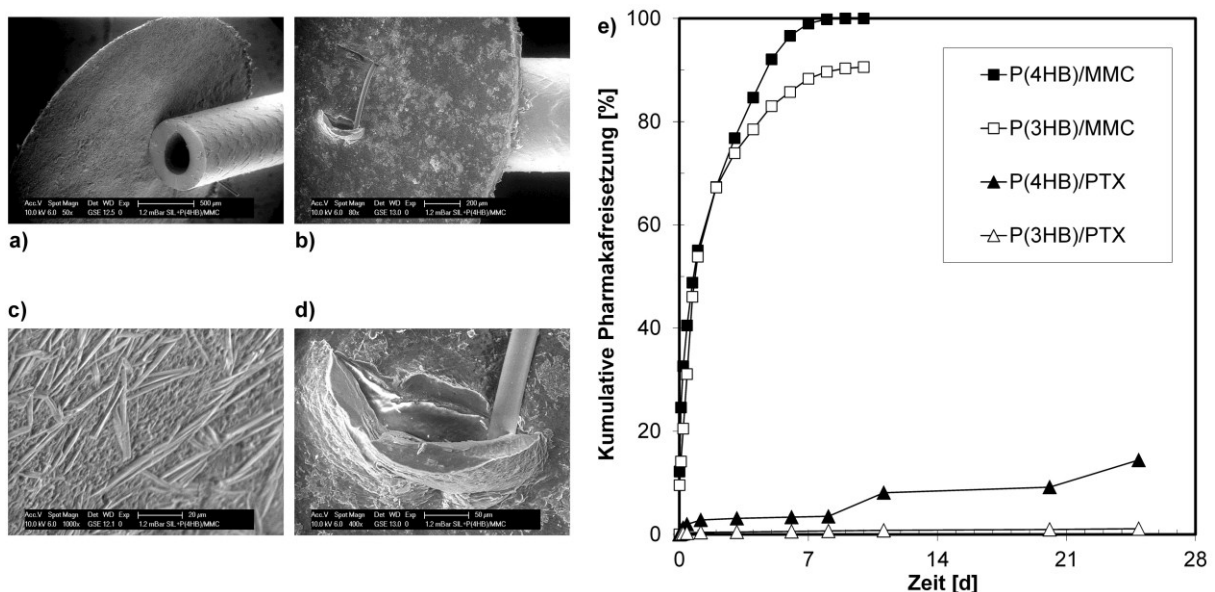


Abb. 58: a-d) REM-Aufnahmen eines Glaukomstents der Versuchsgruppe 5: LDD-System am distalen Glaukomstent-Ende (a, b), Detail des LDD-Systems mit MMC-Kristallen (c) und Detail der Naht (d); e) Kumulative prozentuale *in vitro* Pharmakonfreisetzung ($n = 1$, normiert auf wiedergefundene Pharmakonmasse); nach [213]

Das Polymermaterial P(4HB) bzw. das Pharmakon PTX sind aufgrund der mechanischen Werkstoffkennwerte und der Verarbeitbarkeit bzw. aufgrund der im Vergleich zu MMC langsameren Pharmakonfreisetzung (*in vitro*) favorabel. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse einer tierexperimentellen *in vivo* Studie mit insgesamt 24 Versuchstieren (Kapitel 8.3) wird diese Kombination als optimales LDD-System identifiziert, das im Folgenden in Form einer Beschichtung direkt an den Glaukomstent angekoppelt wird.

Ankopplung des LDD-Systems an den Glaukomstent durch Beschichtung

Im nächsten Schritt erfolgt eine direkte Ankopplung des LDD-Systems an den röhrenförmigen Glaukomstent. Hierzu wird die Beschichtung einer Länge von 5 mm des distalen Bereiches des Glaukomstents mit einem Gemisch aus P(4HB)/PTX 85/15 % (w/w) vorgesehen. In Anlehnung an die zuvor durchgeführten Untersuchungen beträgt die flächenspezifische Pharmakonbeladung $7,2 \mu\text{g mm}^{-2}$, was in einer Ziel-Schichtmasse von $480 \mu\text{g} \pm 10 \%$ resultiert.

Der Fertigungsprozess für SIL-Glaukomstents mit einem Ventil, einem verschlossenen axialen Einstromlumen und einer Pharmakonbeschichtung im Ausstrombereich ist in Abb. 59 dargestellt. Als Ausgangsmaterial dienen röhrenförmige SIL-Halbzeuge mit einem bereits fs-lasergeschnittenen, mikromechanischen SIL-Ventil mit der Wandstärke $t = 170 \mu\text{m}$ und der Ventil-Länge $l_v = 1300 \mu\text{m}$ (vgl. Kapitel 7.2.1). Aufgrund der schlechten Haftung einer Beschichtung auf Silikon erfolgt vor dem eigentlichen Beschichtungsprozess eine Oberflächenaktivierung mit Ammoniakplasma gefolgt von der Erzeugung eines P(4HB) Monolayers. Um dabei das Eindringen von Polymerlösung und ein Verkleben des Ventils zu verhindern, werden die Enden der Halbzeuge mit einem zwei-Komponenten-Silikonelastomer (NuSil MED-4234, NuSil Technology LLC, USA) verschlossen. An dem Halbzeugende mit dem Ventil ist darauf zu achten, dass der Verschluss des Lumens bis möglichst nah an das Ventil heranreicht, dieses jedoch nicht verklebt.

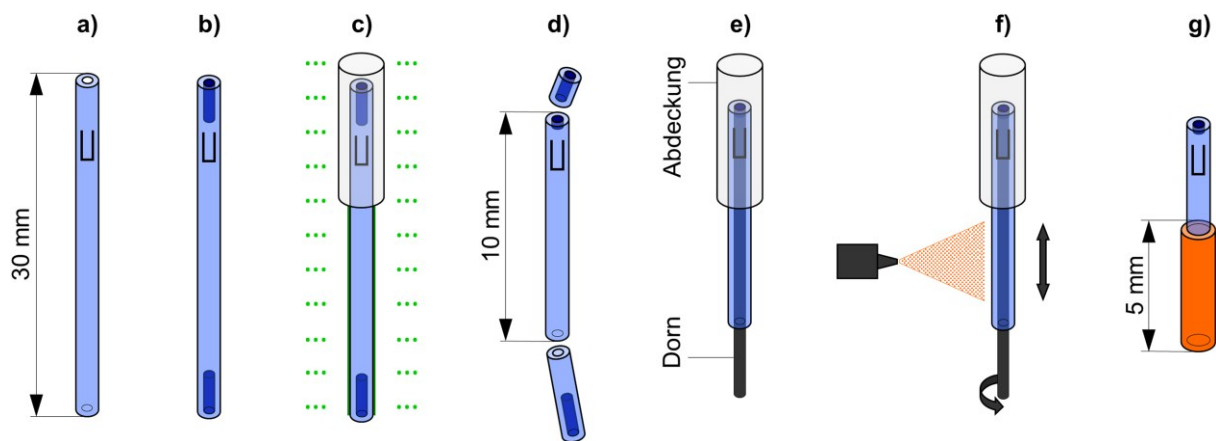


Abb. 59: Schema zur Fertigung von SIL-Glaukomstents mit Ventil, verschlossenem Einstromlumen und Pharmakonbeschichtung: **a)** Halbzeug mit lasergeschnittenem Ventil, **b)** Verschluss des Ein- und Ausstromlumens mit Silikon, **c)** Abdeckung Ventil und nasschemische Oberflächenaktivierung, **d)** Zuschneiden auf Endlänge, **e)** Vorbereitung für Beschichtungsprozess, **f)** Beschichtung im Sprühverfahren und **g)** fertiggestellter Glaukomstent; nach [187]

Vor der Oberflächenaktivierung wird der später nicht zu beschichtende Einstrombereich, d.h. insbesondere das mikromechanische Ventil abgedeckt. Der Prozess der Oberflächenaktivierung erfolgt mit Hilfe eines Plasma-Systems mit einem 300 W Hochfrequenzgenerator (Dier electronic GmbH + Co. KG, Deutschland) bei einem Ammoniakdruck von 0,3 mbar für 1 min bei 15 % Leistung. Zur Erzeugung eines P(4HB)-Monolayers werden die Glau-

komstents für 8 h bei 55°C in einer P(4HB)/1,2- Dichlorethan (EtCl₂, Carl Roth GmbH + Co. KG, Deutschland) Polymerlösung mit einer Polymerkonzentration von 18,2 g l⁻¹ und mit je 1,8 g l⁻¹ 1-[3-(Dimethylamino)Propyl]-3-Ethylcarbodiimid Hydrochlorid (EDC, Merck KgAa, Deutschland) sowie N-Hydroxysuccinimid (NHS, Merck KgAa, Deutschland) behandelt [215]. Im Anschluss werden die Glaukomstents auf die Endlänge von 10 mm zugeschnitten, wobei zu beachten ist, dass das axiale Einstromlumen verschlossen bleibt. Die Beschichtung von einer Glaukomstent-Länge von 5 mm im Ausstrombereich mit 480 µg ± 10 % (7,2 µg mm⁻²) P(4HB)/PTX 85/15 % (w/w) erfolgt im Airbrush-Verfahren. Nach dem Beschichtungsprozess werden die beschichteten Glaukomstents zur Minimierung des Chloroform-Restgehaltes für 12 h bei 40°C in einem Vakuumtrockenschrank (Mettler GmbH & Co KG, Deutschland) gelagert und abschließend mittels Ethylenoxid sterilisiert (Biotronik AG, Schweiz) [187].

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelte Beschichtungstechnologie ermöglicht eine reproduzierbare Fertigung pharmakonfreisetzender SIL-Glaukomstents. Insgesamt $n = 18$ SIL-Glaukomstents mit Pharmakonbeschichtung werden für tierexperimentelle Untersuchungen (vgl. Kapitel 8.3), *in vitro* Pharmakonfreisetzungs- sowie morphologische Untersuchungen hergestellt. Die erzielte Schichtmasse beträgt $485,7 \pm 16,4$ µg und liegt innerhalb der Toleranz der angestrebten Schichtmasse von $480 \mu\text{g} \pm 10 \%$. Der Beschichtungsprozess ermöglicht eine selektive Beschichtung des Glaukomstent-Ausstrombereiches auf einer Länge von 5 mm. Der Glaukomstent-Durchmesser beträgt im unbeschichteten 620 µm und im beschichteten Bereich 700 µm, woraus eine mittlere Dicke der Pharmakonbeschichtung von 40 µm resultiert. Der Übergang zwischen dem unbeschichteten und dem beschichteten Bereich ist stetig (Abb. 59 d). Der Verschluss des axialen Glaukomstent-Einstromlumens mit Silikon beeinflusst das Ventil ebenso wenig wie die nasschemische Oberflächenaktivierung oder der Beschichtungsprozess (Abb. 59 a-c). Das Ausstromlumen ist bei allen hergestellten Prototypen offen. Sowohl im unbeschichteten als auch im beschichteten Bereich liegt eine homogene, glatte Oberfläche vor (Abb. 59 e, f) [187].

Die *in vitro* Pharmakonfreisetzungsuntersuchungen von $n = 4$ Glaukomstents zeigen einen initialen Burst-Release von $25,6 \pm 0,9$ % PTX innerhalb der ersten vier Tage. Anschließend folgt eine Phase der kontinuierlichen, langsamen Freisetzung von $35,6 \pm 2,4$ % PTX über einen Monat (Abb. 60). Eine abschließende Untersuchung des PTX-Restgehaltes ergibt eine Wiederfindung von $77,3 \pm 8,8$ %.

Unter Berücksichtigung der mittleren inhibitorischen Konzentration von PTX in Verbindung mit humanen Sklera- (hSF) und humanen Choroideafibroblasten (hCF) im Bereich von $1 \cdot 10^{-10} \leq IC_{50} \leq 1 \cdot 10^{-9}$ mol l⁻¹ [216] sowie eines Elutionsvolumens von 2 ml werden *in vitro* über einen Zeitraum von einem Monat therapeutisch wirksame Dosen des Pharmakons von $5,8 \cdot 10^{-7} \pm 2,5 \cdot 10^{-7}$ mol l⁻¹ freigesetzt.

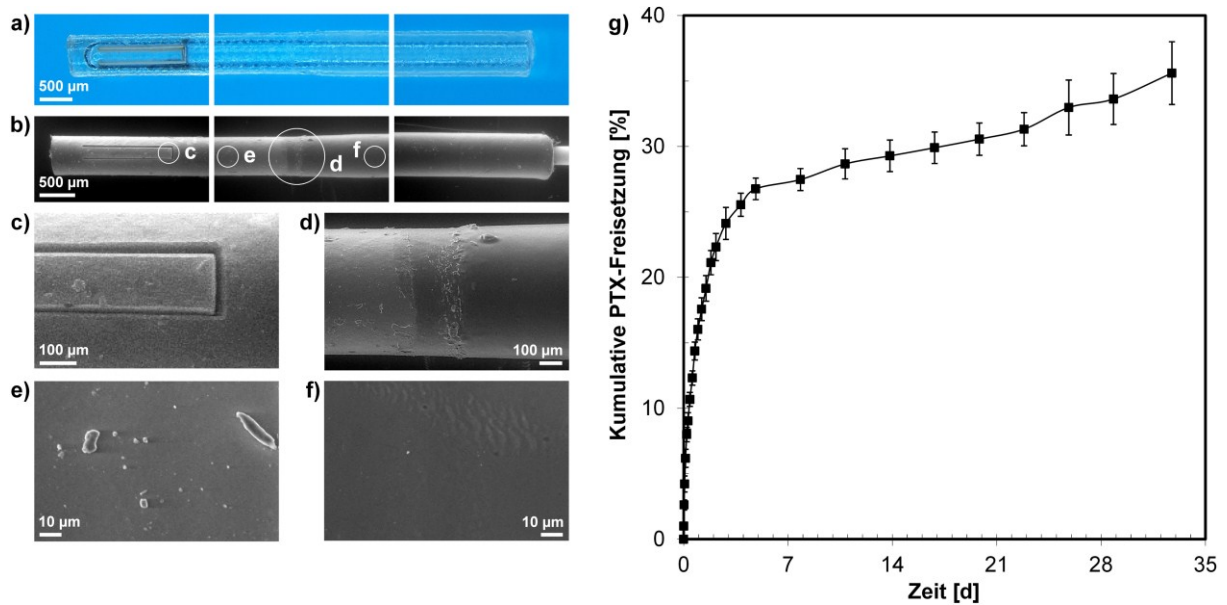


Abb. 60: Morphologie (a-f) und *in vitro* Pharmakonfreisetzung ($n = 4$) (g) von SIL-Glaukomstents: Licht- (a) und Rasterelektronenmikroskopie (b-f); Detail Ventil (c), Übergangsbereich unbeschichtet/beschichtet (d) und Detail des unbeschichteten (e) sowie beschichteten Bereiches (f); nach [187]

Die freigesetzte PTX-Dosis liegt zwei Größenordnungen oberhalb der von Stahnke *et al.* [216] ermittelten IC_{50} Werte, weshalb eine biologische Aktivität des Pharmakons auch unter Berücksichtigung der Diffusion in umliegende Gewebe oder des vaskulären Abtransportes sichergestellt ist [187].

7.3 Entwicklung eines biodegradierbaren Polymer-Glaukomstents

In der Literatur werden verschiedene Konzepte biodegradierbarer Implantate zur Glaukomtherapie beschrieben. Dabei handelt es sich i.d.R. nicht um klassische GDI, sondern um Implantate, die im Rahmen einer Trabekulektomie oder einer nicht die Vorderkammer penetrierenden Viskokanalostomie bzw. tiefen Sklerektomie als Platzhalter für ein Drainageareal eingesetzt werden. Beispielfhaft sind in diesem Zusammenhang die Kollagen-Implantate ologen® (Optus, USA) oder AquaFlow™ (STAAR Surgical Company, USA) sowie das aus hochvernetzter Hyaluronsäure bestehende Implantat SKGEL® (Corneal Laboratoire, Frankreich) zu nennen.

Als ein implantatbasierter, regenerativer Ansatz zur Glaukomtherapie wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein biodegradierbarer Glaukomstent zur Kammerwasserdrainage aus der Vorderkammer des Auges in das intrakonale Orbitafettgewebe entwickelt. In Analogie zu dem bereits vorgestellten biostabilen Polymer-Glaukomstent dienen ein mikromechanisches Ventil im Einstrombereich zur Inhibition einer postoperativen Hypotonie und eine pharmakonhaltige-Beschichtung im Ausstrombereich zur Inhibition der Fibrose (Abb. 61).

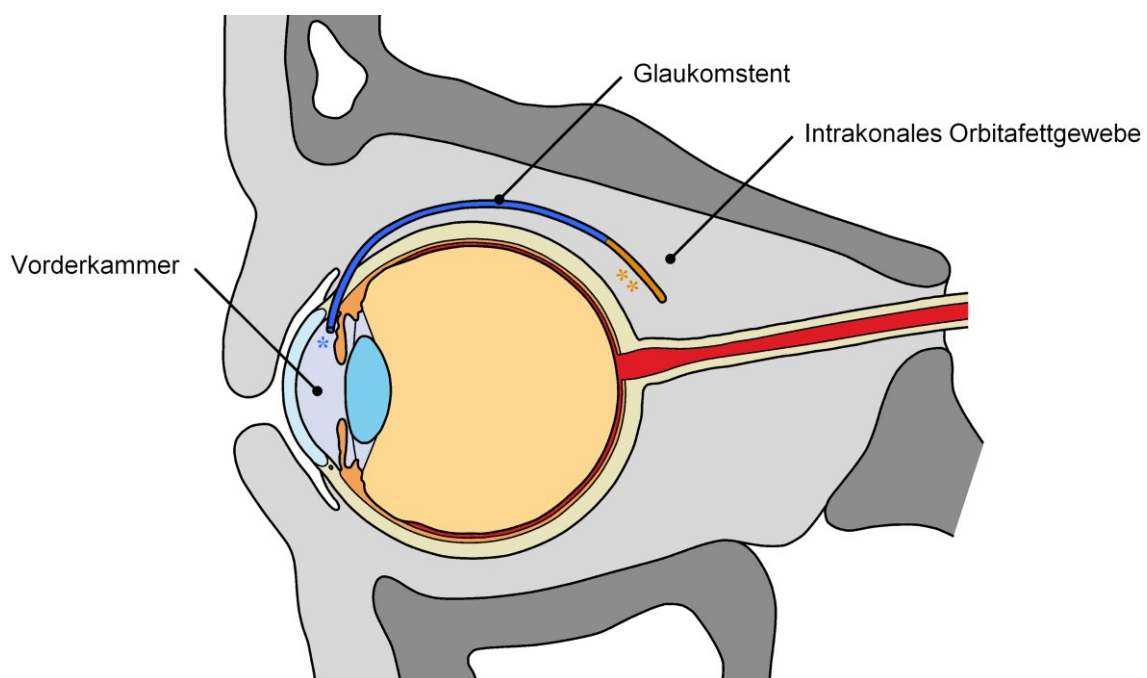


Abb. 61: Konzept eines biodegradierbaren Glaukomstents zur Kammerwasserdrainage aus der Vorderkammer des Auges in das intrakonale Orbitafettgewebe; mikromechanisches Ventil (*) zur Inhibition der postoperativen Hypotonie und pharmakonhaltige Beschichtung zur Inhibition der Fibrose (**)

Als Alternative zu dem zuvor beschriebenen Konzept eines biostabilen Glaukomstents soll jedoch nach einer Phase der kontrollierten Degradation des Implantat-Grundkörpers ein Abflusskanal aus ortsständigem Gewebe eine dauerhafte Drainage bzw. IOD-Senkung ermöglichen, wobei langfristige Probleme biostabiler GDI wie z.B. die Erosion keine Rolle spielen.

7.3.1 *In vivo* Untersuchungen zur Biokompatibilität biodegradierbarer Polymermaterialien

Die Biokompatibilität eines Implantates ist gegeben, wenn dieses eine erwünschte Verträglichkeit im Sinne einer Struktur- und Oberflächenkompatibilität zum jeweiligen biologischen Zielgewebe aufweist. Struktur- bzw. Oberflächenkompatibilität beruhen dabei auf einem idealen Kraftfluss aus dem ortsständigen Gewebe durch das Implantat bzw. auf einem inerten Material, welches seinerseits keine Fremdkörper- oder Entzündungsreaktionen induziert [155].

Im Rahmen einer Tierversuchsserie mit insgesamt sieben Kaninchen vom Tierstamm New Zealand White (Charles River Laboratories Inc., USA) wird die Biokompatibilität der im Fokus dieser Arbeit stehenden, potentiell zur Fertigung eines biodegradierbaren Glaukomstents geeigneten Polymermaterialien *in vivo* untersucht. Im Speziellen erfolgen Untersuchungen der teilkristallinen, thermoplastischen Polymere P(4HB)/at.P(3HB) in den Blendkombinationen 100/0 %, 85/15 %, 70/30 % sowie 50/50 % (w/w) und P(3HB-co-4HB), P(4HB)/(PLA-PEG \uparrow -PLA) 85/15 % sowie P(4HB)/(PLA-PEG \downarrow -PLA) 85/15 % (w/w). Die Arbeiten erfolgen in enger Kooperation mit der Universitätsaugenklinik und dem Institut für Anatomie der Universität Rostock. Als Probekörper dienen halbkreisförmige Polymerplättchen mit einem Radius von $R = 3$ mm und einer Dicke von $t = 0,12 \pm 0,04$ mm. Die Probekörper werden aus entsprechenden Polymerfolien mit einer 6 mm Stanze ausgestanzt und anschließend mit einem Skalpell halbiert. Die Herstellung der hierzu erforderlichen Polymerfolien erfolgt durch Gießen einer entsprechenden Polymer-Chloroform-Lösung in Petrischalen mit einem Durchmesser von 100 mm, gefolgt von einer 24 h Trocknung unter einem Laborabzug. Zur Minimierung des Chloroform-Restgehaltes werden die Polymerfolien für 48 h in Methanol sowie für 48 h in destilliertem Wasser gewaschen und abschließend für 7 d im Vakuumtrockenschrank bei 40°C getrocknet. Die Sterilisation der zu implantierenden Probekörper erfolgt mittels Ethylenoxid (Biotronik AG, Schweiz). Je Versuchstier werden vier Probekörper, einer je Quadrant, unter die Konjunktiva des rechten Auges implantiert. Das jeweils linke Auge bleibt unbehandelt und dient als Referenz. Nach 20 Wochen Implantationszeit und zum Versuchsende nach 39 Wochen erfolgen unter Narkose eine klinische Begutachtung, eine Fotodokumentation mit einem OP-Mikroskop (Ophthalmic 900, Möller Wedel GmbH, Deutschland) in Verbindung mit einer digitalen Spiegelreflexkamera (Nikon D100, Nikon, Japan) sowie Untersuchungen mittels Ultraschallbiomikroskopie (UBM). Nach Versuchsende erfolgt eine histologische Beurteilung der Gewebereaktion im Bereich der implantierten Probekörper am Institut für Anatomie der Universität Rostock.

Auf Grundlage der durchgeführten Untersuchungen können Aussagen bzgl. der makroskopischen und mikroskopischen Fremdkörperreaktion in Abhängigkeit vom implantierten Polymer getroffen werden. Makroskopisch stellen sich sowohl eine Rötung, erkenntlich in der Fotodo-

kumentation, und eine Schwellung, erkenntlich in der Fotodokumentation sowie in UBM-Aufnahmen, als Entzündungszeichen dar. Weiterhin zeigen sich makroskopisch in der Fotodokumentation eventuelle Perforationen und Vernarbungen der Konjunktiva. In der Histologie zeigen sich Entzündungsanzeichen, Fremdkörperriesenzellen, epithelartige Zellen und die Bildung einer Bindegewebskapsel als mikroskopische Anzeichen einer Fremdkörperreaktion. Die beobachteten Gewebereaktionen in Abhängigkeit des implantierten Polymers sind in Tab. 28 zusammengefasst.

Tab. 28: Makroskopische Gewebereaktion, erkenntlich in Fotodokumentation und UBM (1-3), und histologisch ersichtliche mikroskopische Gewebereaktion (4-7) in Abhängigkeit vom implantierten Polymer

Gewebe- reaktion	Material						
	P(4HB)	P(4HB)/at.P(3HB)			P(3HB- co-4HB)	P(4HB)/(PLA- PEG↓-PLA) 85/15 %	P(4HB)/(PLA- PEG↑-PLA) 85/15 %
		85/15 %	70/30 %	50/50 %			
1) Rötung	x	x	x		x	x	x
2) Schwellung		x			x	x	
3) Perforation/Vernar- bung Konjunktiva	x						
4) Entzündung					x		
5) Fremdkörper- riesenzellen						x	x
6) Epithelartige Zellen						x	x
7) Bindegewebskapsel					x		

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse sowie der mechanischen Eigenschaften der untersuchten Materialien (vgl. Kapitel 3.2.1) erscheint die Verwendung von P(4HB) als Homopolymer nicht empfehlenswert. Aufgrund der schlechten Strukturkompatibilität kommt es hier vermehrt zu einer Perforation der Konjunktiva durch die implantierten Probekörper. Die Strukturkompatibilität kann jedoch bereits durch die Verwendung eines P(4HB)/at.P(3HB)-Polymerblends mit 15 % (w) at.P(3HB) deutlich verbessert werden. Die makroskopischen Entzündungszeichen nehmen mit zunehmendem Anteil von at.P(3HB) im Polymerblend ab. Auch mikroskopisch zeigt sich bei den P(4HB)/at.P(3HB)-Polymerblends nur eine schwache Fremdkörperreaktion. Aufgrund der starken makroskopischen und mikroskopischen Fremdkörperreaktionen ist von der Verwendung des Copolymers P(3HB-co-4HB) sowie des Polymerblends P(4HB)/(PLA-PEG↓-PLA) 85/15 % (w/w) abzuraten. Der Polymerblend P(4HB)/(PLA-PEG↑-PLA) 85/15 % (w/w) verursacht *in vivo* nur eine schwach ausgeprägte Fremdkörperreaktion und ist damit neben den untersuchten P(4HB)/at.P(3HB)-Polymerblends ein geeigneter Kandidat zur Fertigung eines biodegradierbaren Glaukomstents. Unterschiede bzgl. der Gewebereaktion auf ein Polymer mit guter bzw. schlechter Biokompatibilität sind beispielhaft in Abb. 62 dargestellt.

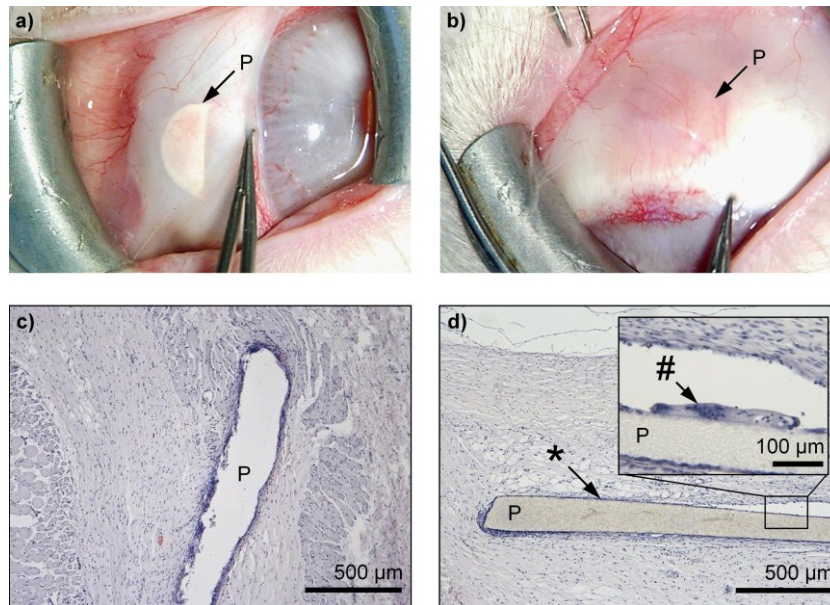


Abb. 62: Probekörper (P) nach 39 Wochen Implantationszeit im Kaninchenauge: Fotodokumentation P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w) mit unauffälligem Befund (a) und P(3HB-co-4HB) mit starken Entzündungszeichen (Schwellung und Rötung) (b) sowie Histologie P(4HB)/at.P(3HB) 70/30 % (w/w) mit unauffälligem Befund (c) und P(3HB-co-4HB) mit Entzündungsanzeichen (*) und Fremdkörperriesenzellen (#) (d)

Auf Grundlage der durchgeführten Untersuchungen zeigen die P(4HB)/at.P(3HB)-Polymerblends und insbesondere der Blend mit 50/50 % (w/w) die beste Biokompatibilität *in vivo*. Makroskopisch zeigen sich keinerlei Anzeichen einer Entzündung, d.h. weder Rötung noch Schwellung. Die Probekörper sind nach einer Implantationszeit von 39 Wochen noch frei beweglich. Die Probekörper besitzen eine hohe Flexibilität und passen sich der Krümmung des Auges an, ohne eine Reizung oder Verletzung der Konjunktiva zu verursachen.

7.3.2 *In vitro* Untersuchungen zum Degradationsverhalten biodegradierbarer Polymermaterialien

Der Zeitpunkt der vollständigen Degradation eines Glaukomstents darf keinesfalls in der initialen Phase der Wundheilung, d.h. innerhalb der ersten 30 Tage nach der Implantation, liegen. In dieser Phase wäre mit einem sofortigen, fibrosebedingten Verschluss des Drainagekanals zu rechnen. Vielmehr sollte die Degradation erst nach abgeschlossenem Gewebeumbau, also frühestens nach 30 Tagen (vgl. Abb. 11), einsetzen und dann kontinuierlich fortschreiten. Es wird vermutet, dass das ortständige Gewebe so in die Lage versetzt wird, einen dauerhaften Kanal zur Kammerwasserdrainage zu bilden, der sukzessiv den degradierenden Glaukomstent ersetzt. Vor diesem Hintergrund steht insbesondere der zeitliche Verlauf der Degradation im Fokus der hier dargestellten *in vitro* Degradationsstudie.

Zur Untersuchung des Degradationsverhaltens *in vitro* erfolgt eine Degradationsstudie mit den teilkristallinen, thermoplastischen Polymeren P(4HB)/at.P(3HB) in den Blendkombinationen 100/0 %, 85/15 %, 70/30 % sowie 50/50 % (w/w). Die verwendeten folienartigen Probekörper weisen einen Durchmesser von ca. 6 mm und eine Dicke von ca. 100 µm auf. Die

Degradation erfolgt bei 37°C in 2 ml einer Sörensen-Pufferlösung mit den Enzymen Lipase aus *Aspergillus niger* (7,7 mg l⁻¹) und aus *Pseudomonas* (5 mg l⁻¹) sowie Proteinase K aus *Tritirachium album* (5 mg l⁻¹) (Sigma Aldrich Corp., USA). Die Probekörper werden in 5 ml Glasvials aufbewahrt und während der Degradationsstudie permanent mittels eines Plattformschüttlers (Promax 1020, Heidolph Instruments GmbH & Co.KG, Deutschland) bei 100 min⁻¹ bewegt. Um eine konstante Enzymaktivität zu gewährleisten, erfolgt wöchentlich ein Wechsel des Degradationsmediums. Die Degradationsstudie erfolgt über den Zeitraum von 24 Monaten. Nach 0, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Monaten werden Proben aus dem Versuch genommen und hinsichtlich Probenmasse, Molekulargewicht (M_w), Kristallinitätsgrad, Glasübergangstemperatur und Morphologie untersucht.

Der Masseverlust der untersuchten Degradationsproben, die eine Ausgangsmasse von $20,4 \pm 3,3$ mg ($n = 180$) aufweisen, wird mit einer Ultramikrowaage (XP6U, Mettler-Toledo International Incorporated, Schweiz) bestimmt. Mit fortschreitender Degradationszeit nimmt die Probenmasse stetig ab, wobei der Masseverlust mit steigendem Anteil at.P(3HB) im Polymerblend schneller auftritt (Abb. 63 a).

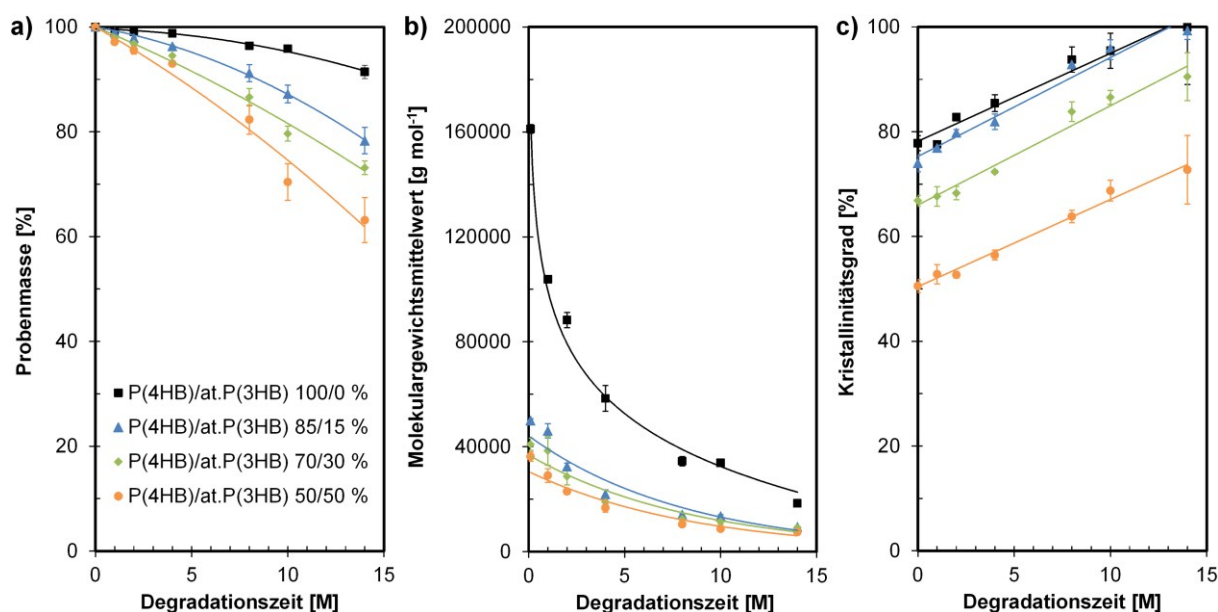


Abb. 63: Veränderung der Probenmasse ($n = 5$) (a), des Molekulargewichtsmittelwertes M_w ($n = 3$) (b) und des Kristallinitätsgrades ($n = 5$) (c) von P(4HB)/at.P(3HB)-Probekörpern in unterschiedlichen Blendkombinationen in Abhängigkeit von der Degradationszeit

Zur Beurteilung des Molekulargewichtes der untersuchten Polymermaterialien in Abhängigkeit von der Degradationszeit erfolgen GPC-Untersuchungen. Abb. 63 b zeigt die Abnahme des Molekulargewichtes mit zunehmender Degradationszeit. Das Ausgangsmolekulargewicht beträgt in Abhängigkeit von dem P(4HB)/at.P(3HB)-Blendverhältnis $M_w = 161.130 \pm 1.665$ g mol⁻¹ (100/0 % (w/w), $n = 3$), 49.932 ± 749 g mol⁻¹ (85/15 % (w/w), $n = 3$), 40.881 ± 2.276 g mol⁻¹ (70/30 % (w/w), $n = 3$) bzw. 36.205 ± 1.782 g mol⁻¹ (50/50 % (w/w), $n = 3$) und verringert sich innerhalb einer Degradationszeit von 14 Monaten unabhängig vom Polymer-Blendverhältnis um ca. 82 %.

Untersuchungen mittels DSC zeigen unabhängig vom at.P(3HB)-Blendanteil eine Zunahme des Kristallinitätsgrades des P(4HB)-Blendpartners mit zunehmender Degradationszeit (Abb. 63 c). Dabei weist der Absolutwert des Kristallinitätsgrades der P(4HB)/at.P(3HB)-Blends eine Abhängigkeit vom at.P(3HB)-Anteil auf. Mit steigendem Anteil at.P(3HB) nimmt der Kristallinitätsgrad des P(4HB)-Blendpartners, z.B. zu Beginn der Degradationsstudie (0 Monate Degradationszeit), von $77,8 \pm 1,4 \%$ (P(4HB)/at.P(3HB) 100/0 % (w/w)) auf $50,5 \pm 1,2 \%$ (P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w)) ab. Die für P(4HB) charakteristische Kristallitschmelztemperatur steigt in 14 Monaten Degradationszeit unabhängig vom P(4HB)/at.P(3HB)-Blendverhältnis um ca. $1,9^\circ\text{C}$. Es erfolgt primär eine Degradation der amorphen Polymerbestandteile [165]. Dies wird auch insofern bestätigt, dass ein Glasübergang der Blendpartner P(4HB) und at.P(3HB) mit zunehmender Degradationszeit in schwächerer, z.T. nicht mehr messbaren Ausprägung auftritt. Die Glasübergangstemperatur des P(4HB)-Blendpartners beträgt in Abhängigkeit von dem P(4HB)/at.P(3HB)-Blendverhältnis $-48,1 \pm 0,6^\circ\text{C}$ (100/0 % (w/w), $n = 28$), $-43,6 \pm 1,8^\circ\text{C}$ (85/15 % (w/w), $n = 22$), $42,6 \pm 2,2^\circ\text{C}$ (70/30 % (w/w), $n = 16$) bzw. $41,8 \pm 1,6$ (50/50 % (w/w), $n = 15$) und weist keine Abhängigkeit von der Degradationszeit auf. Die Glasübergangstemperatur des at.P(3HB)-Blendpartners ist nur für die P(4HB)/at.P(3HB)-Blendverhältnisse von 70/30 % bzw. 50/50 % (w/w) messbar und beträgt unabhängig von der Degradationszeit $-2,8 \pm 1,6^\circ\text{C}$ ($n = 26$) bzw. $-2,5 \pm 1,1^\circ\text{C}$ ($n = 30$).

Die Ergebnisse der morphologischen Untersuchungen mittels Licht- und Rasterelektronenmikroskopie sind in Abb. 64 und Abb. 65 dargestellt. Makroskopisch zeigt sich eine mit zunehmendem Anteil at.P(3HB) im Polymerblend stärkere und zu früheren Degradationszeitpunkten einsetzende Fragmentierung der Probekörper. Mikroskopisch zeigen sich bei den Probekörpern mit 15 %, 30 % und 50 % (w) at.P(3HB) ab acht Monaten Degradationszeit zunehmend Risse in der Oberfläche.

Das zeitliche Degradationsverhalten reiner P(4HB) wird in der Literatur beschrieben und stimmt gut mit der im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Degradationsstudie überein [145, 165]. Mit zunehmendem Anteil amorpher at.P(3HB) im Polymerblend kommt es zu einer Beschleunigung der Degradation im Vergleich zur teilkristallinen P(4HB) [165]. Die durchgeführte Degradationsstudie zeigt, dass alle untersuchten Polymerblends potentiell zur Fertigung eines biodegradierbaren Glaukomstents geeignet sind, der einen künstlichen Drainagekanal in der initialen Phase der Wundheilung, d.h. mindestens innerhalb der ersten 30 Tage nach der Implantation, darstellt. Der Polymerblend P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w) erscheint aufgrund der kontinuierlichen und vergleichsweise schnellen Degradation *in vitro* besonders favorabel für die Anwendung als Konstruktionswerkstoff für einen biodegradierbaren Glaukomstent.

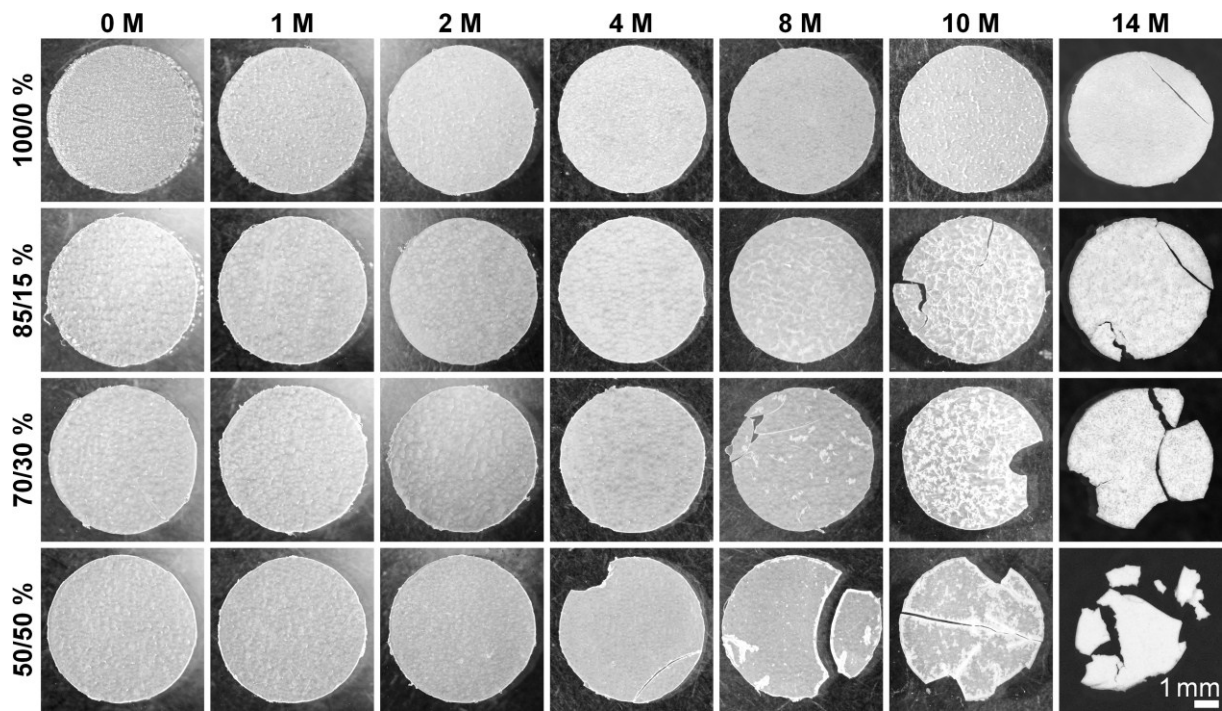


Abb. 64: Lichtmikroskopische Aufnahmen von P(4HB)/at.P(3HB)-Probekörpern in unterschiedlichen Blendkombinationen in Abhängigkeit von der Degradationszeit

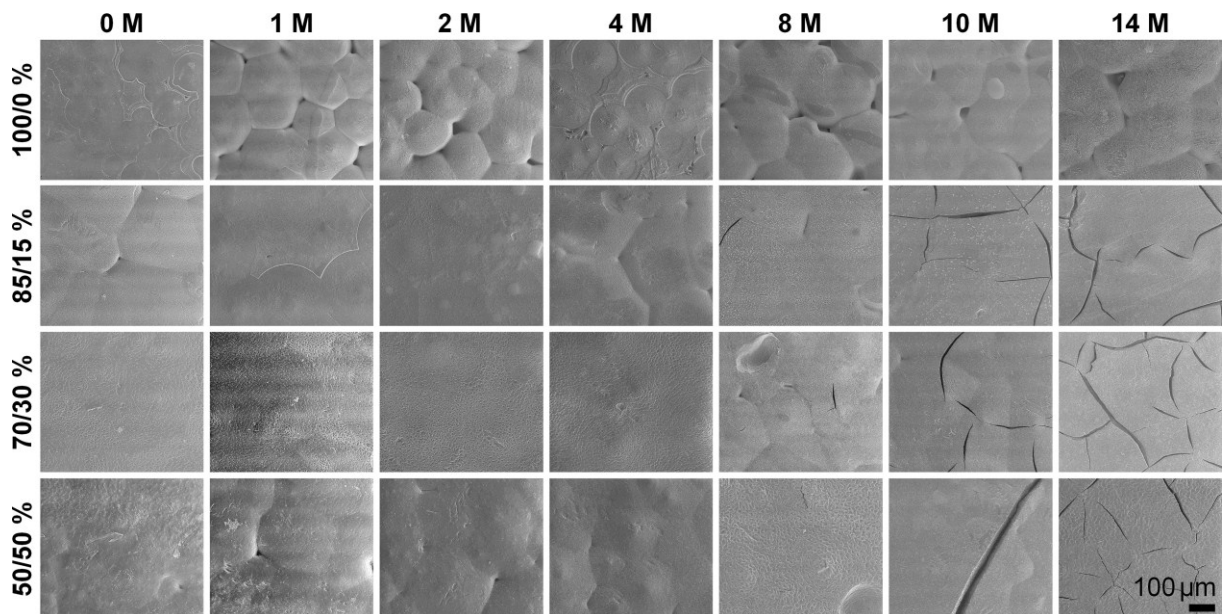


Abb. 65: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von P(4HB)/at.P(3HB)-Probekörpern in unterschiedlichen Blendkombinationen in Abhängigkeit von der Degradationszeit

Auf Grundlage der Ergebnisse der mechanischen und thermischen Werkstoffprüfung, der Untersuchung der Biokompatibilität *in vivo* sowie der *in vitro* Degradationsstudie wird der Polymerblend P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w) als optimales Material für einen biodegradierbaren Glaukomstent ausgewählt.

7.3.3 Entwicklung einer Prozesstechnologie zur Fertigung biodegradierbarer Glaukomstents mit verschiedenen mikromechanischen Komponenten und einer pharmakonhaltigen Beschichtung

Als wesentliche funktionale Elemente des biodegradierbaren Glaukomstents sind in Analogie zum biostabilen Polymer-Glaukomstent der röhrenförmige Grundkörper, das verschlossene axiale Einstromlumen, das mikromechanische Ventil im Einstrombereich sowie eine pharmakonhaltige Beschichtung im Ausstrombereich zu nennen. Zusätzlich hierzu ist ein Fixierungselement erforderlich, da sich in einer ersten tierexperimentellen Erprobung dreier Prototypen nach sechs Wochen eine Dislokation der Implantate gezeigt hat. Ein biodegradierbarer Glaukomstent sowie Details der funktionalen Elemente sind in Abb. 66 dargestellt.

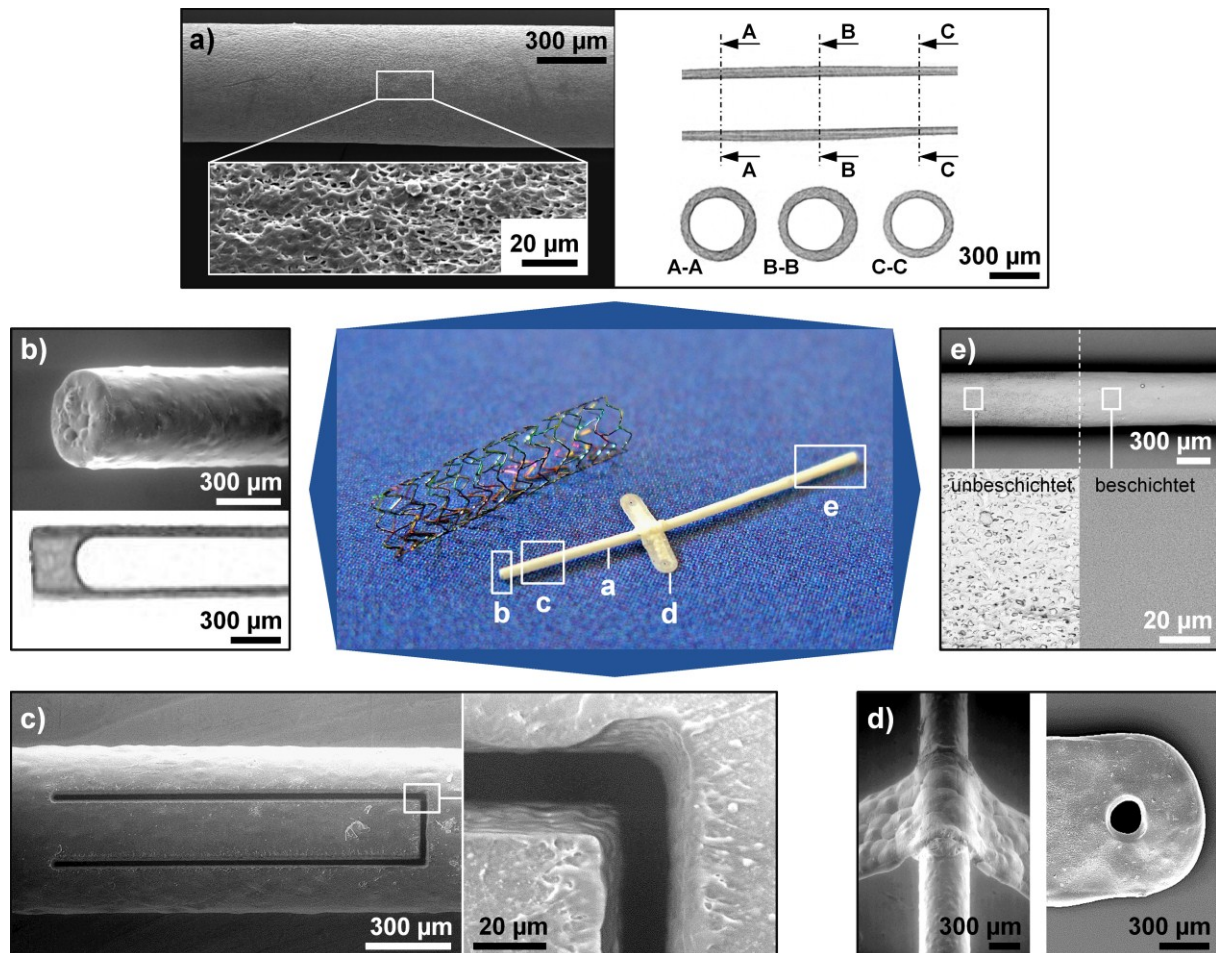


Abb. 66: Biodegradierbarer Glaukomstent im Größenvergleich mit Koronarstent mit 3 mm Durchmesser; REM und µ-CT der verschiedenen funktionalen Elemente des Glaukomstents: **a)** Grundkörper, **b)** verschlossenes axiales Einstromlumen, **c)** mikromechanisches Ventil, **d)** Fixierungselement und **e)** pharmakonhaltige Beschichtung im Ausstrombereich

Dimensionierung des mikromechanischen Ventils

Die Dimensionierung des mikromechanischen Ventils erfolgt mit Hilfe der FEA mit der Software Abaqus 6.10 (Simulia, USA) in Analogie zum biostabilen Polymer-Glaukomstent. Da die Länge des in die Vorderkammer des Auges ragenden Teils des Glaukomstents minimiert werden soll und die Wandstärke der im Tauchverfahren zu fertigenden Polymerhalbzeuge variabel ist, wird im Gegensatz zum permanenten SIL-Glaukomstent nicht die Länge der Ventilklappe l_v sondern

die Wandstärke t der röhrenförmigen Polymerhalbzeuge, die der Ventildicke t_V entspricht, dimensioniert. Vorausgesetzt werden eine Ventilkappenlänge von $l_V = 950 \mu\text{m}$, eine Ventilkappenbreite von $b_V = 0,2 \text{ mm}$ und ein Halbzeug-Innendurchmesser von $d_i = 0,3 \text{ mm}$. Auf Grundlage der durchgeführten uniaxialen Zugversuche (vgl. Kapitel 3.2.1) wird ein linear elastisches Materialgesetz ($E = 90 \text{ N mm}^{-2}$, $\nu = 0,45$) definiert. Bei einem angestrebten Ventil-Öffnungsdruck von $p_{\text{offen}} = 15 \text{ mmHg}$, entsprechend der Druckdifferenz zwischen der Vorderkammer des Auges und dem intrakonalen Orbitafettgewebe unter physiologischen Bedingungen, ergibt sich die gesuchte Wandstärke zu $t = 75 \mu\text{m}$.

Herstellung röhrenförmiger Halbzeuge

Am Anfang der Prozesskette der Glaukomstent-Fertigung steht die Herstellung röhrenförmiger Halbzeuge. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden im halbautomatischen Tauchverfahren in 14 Tauchchargen insgesamt 546 Halbzeuge aus dem Polymerblend P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w) hergestellt und hinsichtlich der Wandstärke charakterisiert. Die Vermessungsergebnisse werden dokumentiert und dienen als Grundlage zur Auswahl geeigneter Halbzeuge für die Fertigung von Glaukomstents. Die Länge der hergestellten Halbzeuge sollte $l = 30 \text{ mm}$ und die Wandstärke $t = 75 \mu\text{m}$ betragen. Die hergestellten Halbzeuge weisen eine reproduzierbar gute Qualität, d.h. eine Länge von $l = 33,3 \pm 4,8 \text{ mm}$, eine durchschnittliche Wandstärke von $t = 81,3 \pm 16,8 \mu\text{m}$ (bei einem Innendurchmesser von $d_i = 300 \mu\text{m}$) und eine durchschnittlichen Schwankung der Wandstärke entlang der Halbzeug-Längsachse von $\Delta t_{LA} = 30,5 \pm 16,5 \%$ bzw. im Halbzeug-Querschnitt (Exzentrizität) von $\Delta t_{QS} = 14,8 \pm 7,1 \%$ auf.

Verschluss des axialen Einstromlumens

Aufgrund der Gefahr einer okulären Hypotonie darf die Drainage ausschließlich durch das mikromechanische Ventil erfolgen. Daher wird das axiale Glaukomstent-Einstromlumen mit einem Tropfen 16 %iger Lösung des Polymerblends P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w) in Chloroform verschlossen. Untersuchungen mittels μ -CT und strömungsmechanische Untersuchungen mit Hilfe des GDP belegen, dass ein dichter Verschluss reproduzierbar hergestellt werden kann.

Fertigung mikromechanischer Ventile

Als nächster Schritt in der Prozesskette erfolgt die Fertigung mikromechanischer Ventile am LZH mittels fs-Laserablation mit einer Schnittbreite von ca. $b_L = 20 \mu\text{m}$. Die quantitative strömungsmechanische Charakterisierung der hergestellten Prototypen erfolgt mit Hilfe des GDP. Die Untersuchungen belegen eine nichtlineare Druckdifferenz-Volumenstrom-Kennlinie aus der jeweils ein Ventil-Öffnungsdruck abgeleitet werden kann. Die Ventil-Öffnungsdrücke sind im Vergleich zum biostabilen SIL-Glaukomstent weniger reproduzierbar und bewegen sich in einem breiten Bereich von $p_{\text{offen}} = 6 \text{ mmHg}$ bis 12 mmHg (Mittelwert \pm Standardabweichung von

$7,6 \pm 1,6$ mmHg, $n = 16$). Die große Streuung der Ventil-Öffnungsdrücke ist durch die im Vergleich zum kommerziellen Silikonschlauch große Wandstärkeschwankung entlang der Längsachse Δt_{LA} bzw. die größere Exzentrizität Δt_{QS} zu erklären ($\Delta t_{LA} = 30,5 \pm 16,5$ % vs. $\Delta t_{LA} = 1,2 \pm 0,3$ % und $\Delta t_{QS} = 14,8 \pm 7,1$ % vs. $\Delta t_{QS} \approx 0$ %). Der experimentell ermittelte Ventil-Öffnungsdruck ist im Vergleich zu dem im Rahmen der FEA-dimensionierung festgelegten Ziel-Öffnungsdruck von $p_{\text{offen}} = 15$ mmHg kleiner.

Fertigung von Fixierungselementen

Als Grundlage für die Fertigung von Fixierungselementen dienen Gießfolien aus dem Polymerblend P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w) mit einer Dicke von ca. 100 μm . Mit Hilfe der CO₂-Laser-Schneidanlage (LP1007, Wild Emco Lasertec, Österreich) werden bei 3 % Laserleistung 5 mm lange, 1 mm breite, an den schmalen Kanten abgerundete und mit zwei Löchern ($d = 0,2$ mm) versehene Fixierungselemente aus der Gießfolie geschnitten (Abb. 67 a). Die thermoplastische Umformung erfolgt mittels eines eigenentwickelten Werkzeugs, dessen untere Hälfte eine Nut mit halbkreisförmigem Querschnitt ($d = 0,5$ mm) aufweist. An der oberen Werkzeughälfte ist ein Draht ($d = 0,3$ mm) angebracht, der in die Nut greift. Das lasergeschnittene Fixierungselement wird entsprechend Abb. 67 b mittig auf der unteren Werkzeughälfte positioniert, die obere Werkzeughälfte wird daraufgesetzt und die thermoplastische Umformung erfolgt für ca. 30 min im Wärmeschrank (UM 400, Memmert GmbH + Co.KG, Deutschland) bei einer Temperatur im Bereich der Kristallitschmelztemperatur des Polymerblends von $T_m = 66,3^\circ\text{C}$.

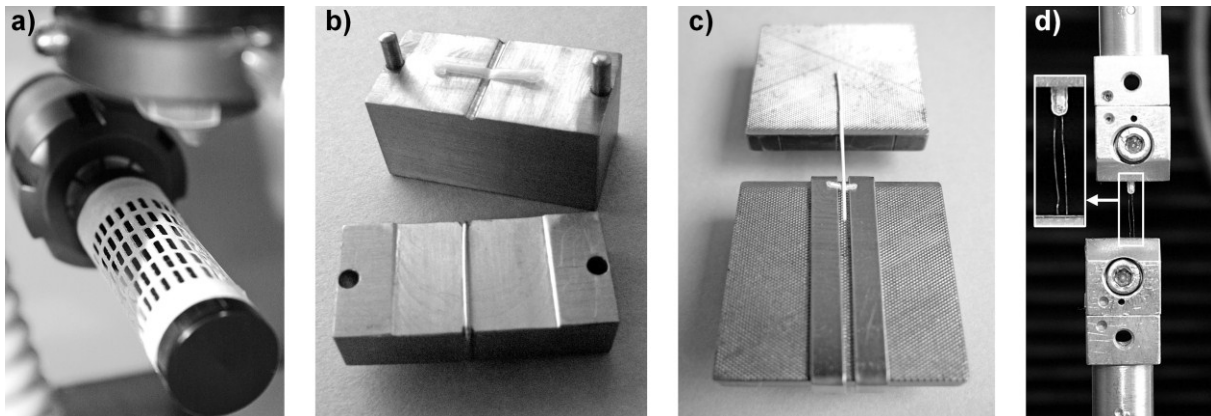


Abb. 67: Fertigung und Prüfung von Fixierungselementen: **a)** CO₂-Laserschneiden aus Polymerfolie, **b)** thermoplastische Umformung, **c)** Glaukomstent-Lagerung bei Zugprüfung zur Ermittlung der Festigkeit der Klebeverbindung zwischen Grundkörper und Fixierungselement und **d)** Prüfung der Nahtausreißfestigkeit

Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten wird das Fixierungselement in einem Abstand von 7 mm vom proximalen Glaukomstent-Ende mit dem Grundkörper verklebt. Hierzu wird in dem umgeformten Bereich des Fixierungselementes ein Tropfen 16 %iger Lösung des Polymerblends P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w) in Chloroform platziert und der Grundkörper mit geringem Druck für ca. 10 min darauf gepresst. Nach den bis hier erfolgten Fertigungs-

schritten erfolgt zur Minimierung des Chloroform-Restgehaltes der Glaukomstents ein Waschen und Trocknen (2 d Methanol, 2 d destilliertes Wasser und 7 d Vakuumtrockenschrank bei 40°C). Die Festigkeit der Klebeverbindung zwischen Glaukomstent-Grundkörper und Fixierungselement wird anhand quasistatischer uniaxialer Zugversuche bei 37°C mit einem 10 N Kraftaufnehmer (Angewandte System-Technik GmbH, Deutschland) und einer Traversengeschwindigkeit von 10 mm min⁻¹ ermittelt. Das distale Glaukomstent-Ende wird hierzu direkt eingespannt, während das proximale Ende frei beweglich ist und die Einspannung hier nur am Fixierungselement erfolgt (Abb. 67 c). So wird eine reine Schubbelastung in der Klebefläche erzeugt. Das Fixierungselement reißt bei einer Kraft von $F = 1,3 \pm 0,6$ N ($n = 7$) vom Glaukomstent-Grundkörper ab. Gegenüber der in der Norm ANSI Z80.27-2014 geforderten Belastbarkeit von GDI mit einer Zugkraft von 0,5 N existiert ein Sicherheitsfaktor von Zwei [152]. Zur Beurteilung der Festigkeit der Klebeverbindung erfolgen darüber hinaus Untersuchungen bzgl. der Reißfestigkeit des zur Fixierung im Auge zu verwendenden Ethilon 10-0 Polyamid-Nahtmaterials (EH7980G, Ethicon Inc., USA). In quasistatischen uniaxialen Zugversuchen mit gleichen Parametern und einer freien Probenlänge von 10 mm zeigt sich ein Reißen des Nahtmaterials bei $F = 0,3 \pm 0,1$ N ($n = 10$). Da die Klebeverbindung einer ca. viermal größeren Belastung als das zur Fixierung verwendete Nahtmaterial standhält, wird die Verbindung zwischen Fixierungselement und Glaukomstent-Grundkörper als ausreichend fest beurteilt. Ein Ausreißen des Nahtmaterials aus dem Fixierungselement erfolgt nicht ($n = 10$, Abb. 67 d).

Herstellung pharmakonhaltiger Beschichtungen

Die Ausstattung des Glaukomstents mit einer pharmakonhaltigen Beschichtung stellt den letzten Prozessschritt in der Implantatfertigung vor der Sterilisation dar. Die im distalen Bereich über eine Länge von 10 mm aufgetragene Beschichtung soll der Fibrose selektiv, d.h. nebenwirkungsarm, entgegenwirken. Als Vorstufe und zur Auswahl einer optimalen Beschichtung von Glaukomstents erfolgt im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Beschichtung einzelner 10 mm langer Glaukomstent Prüfkörper. Diese beschichteten Prüfkörper werden dem Institut für Anatomie der Universität Rostock für die Implantation in das subkutane Fettgewebe von Ratten zur Verfügung gestellt. Nach verschiedenen Versuchszeitpunkten erfolgt eine Explantation der Prüfkörper. Ein Teil der explantierten Prüfkörper mit dem umgebenden Gewebe wird am Institut für Anatomie histologisch hinsichtlich der Gewebereaktion untersucht. Die verbleibenden Prüfkörper werden am IBMT mittels HPLC hinsichtlich des Pharmakon-Restgehaltes untersucht, um Aussagen bzgl. der Pharmakonfreisetzung *in vivo* zu erhalten (vgl. Kapitel 8.4). Insgesamt 45 bzw. 44 röhrenförmige Prüfkörper ($d_i = 0,30$ mm, $d_a = 0,43$ mm, $l = 10$ mm) aus dem Material P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w) werden im Sprühverfahren mit einer [P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w)]/PTX 85/15 % (w/w) bzw. einer [P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w)]/CAPE 85/15 % (w/w) Beschichtung versehen, zur Minimierung des Chloroform-Restgehaltes für sieben Tage bei 40°C im Vakuum getrocknet und anschließend mittels

Ethylenoxid sterilisiert. Die Ziel-Schichtmasse von jeweils 125 µg entsprechend einer Pharmakonbeladung von ca. 1,4 µg mm⁻² wird mit reproduzierbarer Qualität erzielt (Tab. 29).

Tab. 29: Reproduzierbarkeit der Beschichtung biodegradierbarer Glaukomstent-Prüfkörper

Beschichtungsmaterial			n	Schichtmasse [µg]
Basispolymer	Pharmakon	Mischungsverhältnis		
P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w)	PTX	85/15 % (w/w)	45	138,4 ± 15,0
P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w)	CAPE	85/15 % (w/w)	44	128,1 ± 8,1

Unter dem Gesichtspunkt der Herstellung einer möglichst selektiv antifibrotisch wirksamen LDD-Beschichtung stellt PFD ein favorables Pharmakon dar [204]. Im Vergleich mit PTX und CAPE zeigt sich jedoch eine geringe Stabilität von PFD im Fertigungsprozess. Der Fertigungsprozess für Glaukomstent-Prüfkörper mit einer [P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w)]/PFD 85/15 % (w/w) Beschichtung wird dahingehend modifiziert, dass die Trocknung für zwei Tage bei Raumtemperatur im Vakuum und eine gekühlte β-Sterilisation (vgl. Kapitel 7.3.4) erfolgen. Durch die Minimierung der Temperaturbelastung im Fertigungsprozess wird eine akzeptable PFD-Wiederfindung von 73,0 ± 1,4 % (*n* = 3) erzielt. Aufgrund der erforderlichen zeitaufwendigen Anpassung des Fertigungsprozesses können entsprechende Prüfkörper mit PFD-haltiger Beschichtung nicht in der Untersuchung der Pharmakonfreisetzung *in vivo* (vgl. Kapitel 8.4) berücksichtigt werden.

7.3.4 Untersuchung des Einflusses verschiedener Sterilisationsverfahren auf biodegradierbare Glaukomstent-Materialien und pharmakonhaltige Beschichtungen

Die am IBMT mögliche Autoklavierung stellt aufgrund der hohen Temperaturbelastung keine geeignete Sterilisationsmethode für die verwendeten biodegradierbaren, teilkristallinen, thermoplastischen Polymere sowie die verwendeten Pharmaka dar. Als Alternative stehen bei der Biotronik AG in der Schweiz die Sterilisation mittels Ethylenoxid (EO) sowie die konventionelle und die gekühlte β-Sterilisation zur Verfügung. Die EO-Sterilisation erfolgt für 3 h bei 43°C und 2,6 bar, gefolgt von einer Belüftung für 5 h bei 43°C und 0,05 bar sowie für 3 d bei 37°C und Umgebungsdruck. Die β-Sterilisation erfolgt bei Raumtemperatur unter Stickstoff-Atmosphäre mittels einer Strahlendosis von 25 kGray über einen Zeitraum von 4 min. Bei der gekühlten β-Sterilisation erfolgt zusätzlich vor dem Sterilisationsprozess eine Kühlung bei -40°C über einen Zeitraum von 24 h sowie während des Sterilisationsprozesses eine Lagerung der Proben in einem Styroporbehälter mit Trockeneis.

Zur Untersuchung des Einflusses der verschiedenen Sterilisationsverfahren auf die mechanischen, thermischen und physikochemischen Eigenschaften von Folienprüfkörpern aus dem Polymermaterial P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w) erfolgen uniaxiale Zugversuche sowie Analysen mittels DSC und GPC. Darüber hinaus erfolgt die Untersuchung des Einflusses der

o.g. Sterilisationsverfahren auf die Pharmakonfreisetzungseigenschaften am Beispiel einer [P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w)]/CAPE 85/15 % (w/w) Beschichtung. Die Beschichtung erfolgt mit einer Schichtmasse von $242,3 \pm 38,0 \mu\text{m}$ ($n = 40$) entsprechend einer Pharmakonbeladung von ca. $1,4 \mu\text{g mm}^{-2}$. Als Beschichtungsträger dienen aus P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w) Polymerfolie ausgestanzte Plättchen mit einem Durchmesser von 6 mm.

In uniaxialen Zugversuchen zeigt sich im Vergleich zu einer unsterilisierten Kontrollgruppe ein Einfluss aller Sterilisationsverfahren auf die mechanischen Eigenschaften des untersuchten Polymermaterials. Während der Elastizitätsmodul nur vergleichsweise geringfügig durch die Sterilisation beeinflusst wird, ist eine signifikante Versprödung, gekennzeichnet durch eine abnehmende Zugfestigkeit und eine abnehmende Bruchdehnung, insbesondere infolge konventioneller bzw. gekühlter β -Sterilisation zu beobachten (Abb. 68).

DSC-Untersuchungen zeigen einen geringen Einfluss der verschiedenen Sterilisationsverfahren auf die thermischen bzw. mikromorphologischen Eigenschaften Glasübergangstemperatur, Kristallitschmelztemperatur und Kristallinitätsgrad. Im Vergleich zur unsterilisierten Kontrollgruppe nehmen die Glasübergangstemperatur ($-43,0 \pm 1,6^\circ\text{C}$ vs. $-47,7 \pm 2,4^\circ\text{C}$ (EO), $-44,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$ (β , gekühlt) und $-45,5 \pm 0,7^\circ\text{C}$ (β , konventionell)) und die Kristallitschmelztemperatur ($69,0 \pm 0,7^\circ\text{C}$ vs. $67,0 \pm 0,9^\circ\text{C}$ (EO), $67,4 \pm 0,1^\circ\text{C}$ (β , gekühlt) und $68,6 \pm 1,1^\circ\text{C}$ (β , konventionell)) ab. Der Kristallinitätsgrad nimmt zu ($69,1 \pm 2,9^\circ\text{C}$ vs. $71,6 \pm 2,9^\circ\text{C}$ (EO), $80,3 \pm 3,2^\circ\text{C}$ (β , gekühlt) und $72,9 \pm 2,6^\circ\text{C}$ (β , konventionell)) ($n = 3$).

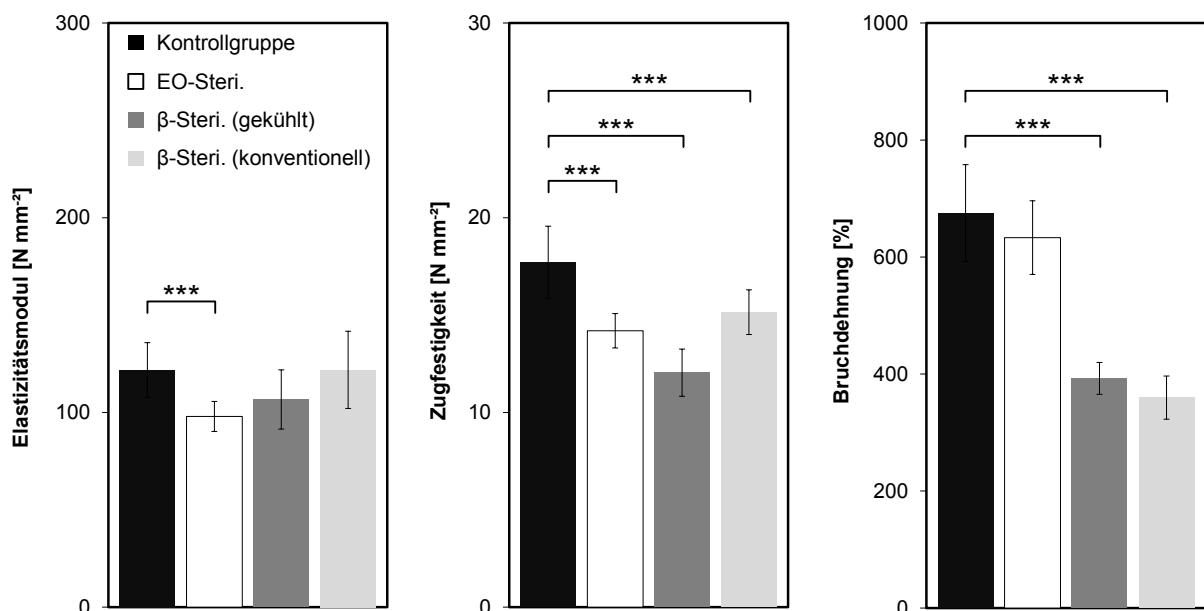


Abb. 68: In uniaxialen Zugversuchen bei Raumtemperatur ermittelter Einfluss verschiedener Sterilisationsverfahren auf die mechanischen Eigenschaften Elastizitätsmodul, Zugfestigkeit und Bruchdehnung des Polymermaterials P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w) (***)...höchst signifikant, t-Test, $n = 11$)

Untersuchungen mittels GPC zeigen für die unsterilisierte Kontrollgruppe ein Molekulargewicht von $M_w = 137.957 \pm 6.383 \text{ g mol}^{-1}$, welches infolge Sterilisation um 2,2 % (EO), 23,1 % (β , gekühlt) bzw. 2,4 % (β , konventionell) abnimmt (jeweils $n = 3$).

Die Untersuchung der Pharmakonbeladung zeigt unabhängig vom Sterilisationsverfahren eine Wiederfindung von $80,8 \pm 3,1$ % CAPE (jeweils $n = 2$). *In vitro* zeigen die mittels β -Strahlung sterilisierten Proben eine im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu den EO-sterilisierten Proben beschleunigte Pharmakonfreisetzung (Abb. 69).

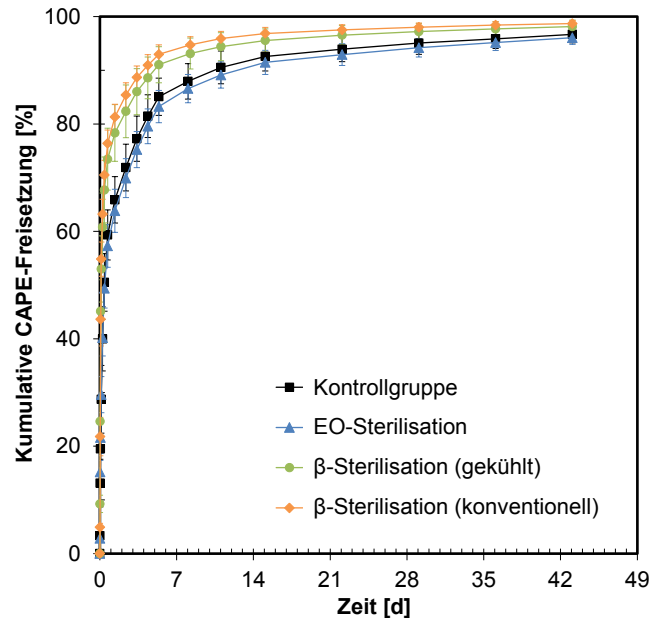


Abb. 69: Kumulative prozentuale *in vitro* Pharmakonfreisetzung (CAPE) in Abhängigkeit von verschiedenen Sterilisationsverfahren ($n = 5$, normiert auf wiedergefundene Pharmakonmasse)

Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich Änderungen der mechanischen Werkstoffeigenschaften auf die Handhabbarkeit bzw. auf die Ventil-Charakteristik eines entsprechend gefertigten Glaukomstents auswirken und Änderungen der thermischen sowie physikochemischen Eigenschaften das Degradations- und Pharmakonfreisetzungsverhalten bewirken können [217]. Auf Grundlage der durchgeführten Untersuchungen wird eine objektive Bewertung der verschiedenen Sterilisationsverfahren ermöglicht. Die EO-Sterilisation wird unter Berücksichtigung der genannten Aspekte als optimale Methode identifiziert (Tab. 30).

Tab. 30: Bewertung der verschiedenen Sterilisationsverfahren: sehr geringer Einfluss (+), geringer Einfluss (O) und großer Einfluss (–)

	Mechanische Eigenschaften	Thermische Eigenschaften	Physikochemische Eigenschaften	Pharmakonfreisetzungseigenschaften
EO-Sterilisation	O	+	+	+
β-Sterilisation (gekühlt)	–	+	–	–
β-Sterilisation (konventionell)	–	+	+	–

7.4 Entwicklung eines biostabilen Glaukomstents mit temporärem Strömungswiderstand

Während ein Ventilmechanismus eines GDI in der unmittelbaren postoperativen Phase der Hypotonie entgegenwirkt, stellt dieser mit der zunehmenden Ausbildung einer fibrovaskulären Filterkissenwand ca. zwei Monate nach der Implantation einen unnötigen, zusätzlichen Strömungswiderstand dar. Als einen Ansatz zur Kombination des Vorteils eines GDI mit Ventil mit dem Vorteil einer langfristig größeren IOD-Senkung eines GDI ohne Ventil beschreiben Pan *et al.* einen schaltbaren Ventilmechanismus anhand eines vereinfachten Ersatzschaltbildes der Kammerwasserzirkulation im Auge (Abb. 70) [80].

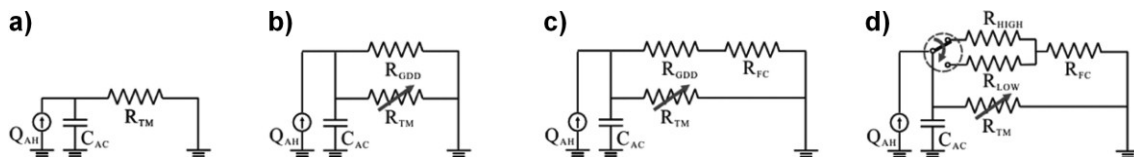


Abb. 70: Ersatzschaltbilder der Kammerwasserzirkulation im Auge: **a)** physiologische Situation: Kammerwasserproduktion Q_{AH} , Nachgiebigkeit Vorderkammer C_{AC} und Abflusswiderstand Trabekelmaschenwerk R_{TM} , **b)** Situation nach GDI-Implantation (R_{GDI}) bei pathologisch erhöhtem R_{TM} , **c)** Situation nach Bildung fibrovaskulärer Filterkissenwand R_{FC} und **d)** Möglichkeit eines schaltbaren Ventilmechanismus (R_{HIGH} auf R_{LOW}) eines GDI; nach [80]

Das Konzept wird von Pan *et al.* anhand eines AhmedTM GDI mittels numerischer und experimenteller strömungsmechanischer *in vitro* Untersuchungen erprobt. Die Schaltbarkeit wird dabei am Beispiel des Ventilmechanismus des AhmedTM GDI durch die Insertion eines Polyimid-Röhrchens ($d_i = 125 \mu\text{m}$, $d_a = 180 \mu\text{m}$), durch den Schlauch des Implantates und durch den Ventilmechanismus hindurch, realisiert. Der so erzeugte „Bypass“ des Ventils ermöglicht einen um 7 bis 8 mmHg größeren drucksenkenden Effekt des AhmedTM GDI im Vergleich zu einem entsprechenden Implantat ohne Überbrückung des Ventils [80]. Eine Übertragung des beschriebenen Konzeptes in die klinische Anwendung erscheint jedoch aufgrund der Notwendigkeit eines zweiten Eingriffes am Auge ca. zwei Monate nach der GDI-Implantation problematisch.

Konzept eines biostabilen Glaukomstents mit temporärem Strömungswiderstand

Als alternatives Konzept wird im Rahmen dieser Arbeit ein Glaukomstent mit einem definierten, temporär erhöhten Strömungswiderstand entwickelt, der den oben beschriebenen Vorteil bereits durch einen einmaligen Eingriff am Auge bietet. Als temporärer Strömungswiderstand dient eine biodegradierbare, semipermeable Polymer-Membran, die mittels Electrospinning hergestellt wird und das Haupt-Lumen des Glaukomstents temporär verschließt [218]. Mikroskopische Löcher im Glaukomstent-Einstrombereich werden als Ansatz zur exakten Einstellung eines initialen Strömungswiderstandes erprobt. Ausgehend vom Subkonjunktivalraum als beispielhaft gewähltem Zielort der Drainage soll über einen Zeitraum von ca. zwei Monaten eine Kammerwasserdrainage von $2 \mu\text{l min}^{-1}$ bei einer Druckdifferenz von 15 mmHg reali-

sirt werden, was einem Strömungswiderstand von $R_{HIGH} = 7,5 \text{ mmHg}/\mu\text{l min}^{-1}$ entspricht. Etwa zwei Monate nach der Implantation hat sich im Ausstrombereich des Glaukomstents i.d.R. eine fibrovaskuläre Filterkissenwand um das Implantat gebildet, die dann den Hauptwiderstand der Drainage darstellt. Daher kann mit zunehmender Implantationszeit eine Degradation der semipermeablen Membran erfolgen, wodurch der Strömungswiderstand des Implantates sukzessive abnimmt. Durch den Ausgleich des zunehmenden Strömungswiderstandes der Gewebekapsel durch den abnehmenden Strömungswiderstand des Implantates können eine zeitlich annähernd konstante Kammerwasserdrainage von ca. $2 \mu\text{l min}^{-1}$ und somit eine dauerhafte Senkung des IOD gewährleistet werden. Der Glaukomstent besteht weiterhin aus einem biostabilen PUR-Grundkörper und einem biodegradierbaren LDD-System im Ausstrombereich. Das LDD-System soll dabei durch eine kontrollierte, lokale Pharmakonfreisetzung eine positive Beeinflussung der Wundheilung und die Schaffung eines klar definierten Ausstromgebietes für eine dauerhaft funktionale Kammerwasserdrainage schaffen. Das beschriebene Glaukomstent-Konzept ist in Abb. 71 veranschaulicht und befindet sich als Patentanmeldung bei dem Deutschen Patent- und Markenamt (DPMA) in Prüfung [218].

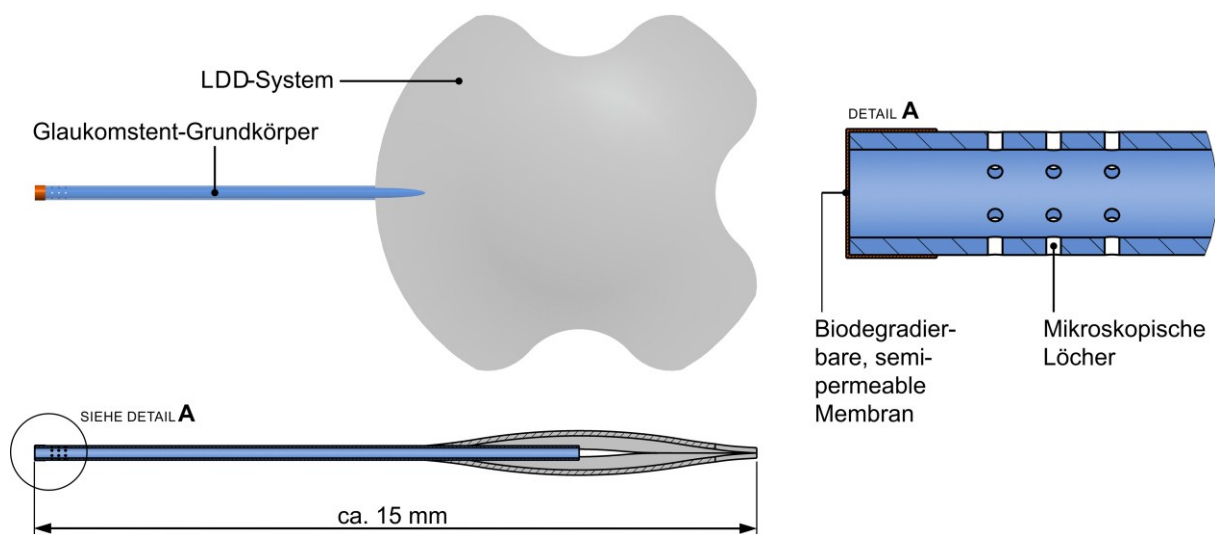


Abb. 71: Konzept eines biostabilen Glaukomstents mit temporärem Strömungswiderstand in Form einer biodegradierbaren, semipermeablen Membran

Fertigung von Prototypen

Als Grundlage für die Fertigung von Glaukomstent-Prototypen werden in einer Tauchcharge insgesamt 30 PUR-Halbzeuge mit jeweils einer Gesamtlänge von ca. $l = 30 \text{ mm}$, einem Innendurchmesser von $d_i = 0,3 \text{ mm}$, einem Außendurchmesser von $d_a = 0,53 \pm 0,01 \text{ mm}$ und damit einer mittleren Wandstärke von $t = 113 \pm 4 \mu\text{m}$ hergestellt. Die prozentuale Schwankung der Wandstärke entlang der Halbzeug-Längsachse beträgt $\Delta t_{LA} = 3,5 \pm 2,0 \%$ und die mittlere Exzentrizität $\Delta t_{QS} = 4,7 \pm 2,6 \%$. Zur Untersuchung der Eignung mikroskopischer Löcher zur exakten Einstellung eines adäquaten Strömungswiderstandes werden vom LZH

mittels fs-Laserablation insgesamt acht Glaukomstents mit jeweils einem Loch im Einstrombereich versehen. Die mittels REM ermittelten Durchmesser der kleinen Löcher betragen $d = 104 \mu\text{m}$, $92 \mu\text{m}$, $90 \mu\text{m}$, $80 \mu\text{m}$, $64 \mu\text{m}$, $46 \mu\text{m}$, $27 \mu\text{m}$ und $18 \mu\text{m}$ (Abb. 72 a). Um eine feste und formschlüssige Verbindung der biodegradierbaren, semipermeablen Membran mit dem Glaukomstent-Grundkörper zu garantieren, werden vom LZH weiterhin insgesamt zehn Glaukomstents mit einer $100 \mu\text{m}$ breiten und $50 \mu\text{m}$ tiefen Nut mit einem Abstand von $200 \mu\text{m}$ vom proximalen Glaukomstent-Ende mittels fs-Laserablation gefertigt (Abb. 72 b).

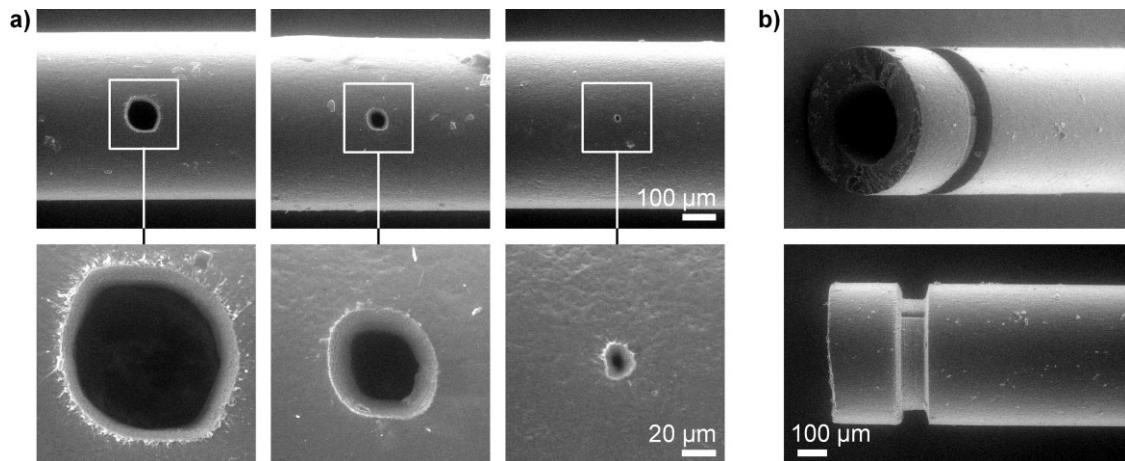


Abb. 72: Beispielhafte Darstellung von REM-Aufnahmen dreier mittels fs-Laserablation vom LZH gefertigter mikroskopischer Löcher mit Durchmessern von $d = 104 \mu\text{m}$, $46 \mu\text{m}$ und $18 \mu\text{m}$ (a) sowie einer Nut am proximalen Glaukomstent-Ende (b)

Die Herstellung biodegradierbarer, semipermeabler Membranen im Einstrombereich von Glaukomstents erfolgt entsprechend Kapitel 3.3.4 im Electrospinning-Verfahren. Bei einer Bearbeitungszeit von $t_{ES} = 4 \text{ min}$ können fünf Glaukomstent-Prototypen jeweils mit einer semipermeablen Membran mit reproduzierbarer Qualität und einer mittels $\mu\text{-CT}$ gemessenen Dicke von ca. $200 \mu\text{m}$ versehen werden (Abb. 73 a, b). Ebenfalls entsprechend Kapitel 3.3.4 erfolgt im Electrospinning-Verfahren die Herstellung von ca. $110 \mu\text{m}$ dicken Polymerfolien als Grundlage für ein biodegradierbares LDD-System und Probekörper für die Untersuchung des Degradationsverhaltens *in vitro*. Zur Herstellung von LDD-Systemen mit einer reproduzierbaren Geometrie wird ein entsprechendes Stanzwerkzeug entwickelt, welches die Form zweier, durch einen Steg verbundener, kreisrunder Plättchen mit einem Durchmesser von jeweils 6 mm aufweist (Abb. 73 c). Die hergestellten LDD-Systeme besitzen eine reproduzierbare Masse von $2,2 \pm 0,1 \text{ mg}$, entsprechend einer ASS-Beladung von $0,3 \pm 0,02 \text{ mg}$. Das Pharmakon ASS dient in diesem Zusammenhang als preiswertes Modellpharmakon, das einen ersten Aufschluss bzgl. der Pharmakonfreisetzungskinetik geben soll. Im letzten Schritt der Fertigung von Glaukomstent-Prototypen wird das LDD-System mit nicht-degradierbarem, monofilen Ethilon 10-0 Polyamid-Nahtmaterial (EH7980G, Ethicon Inc., USA) im distalen Bereich des Glaukomstents angenäht (Abb. 74).

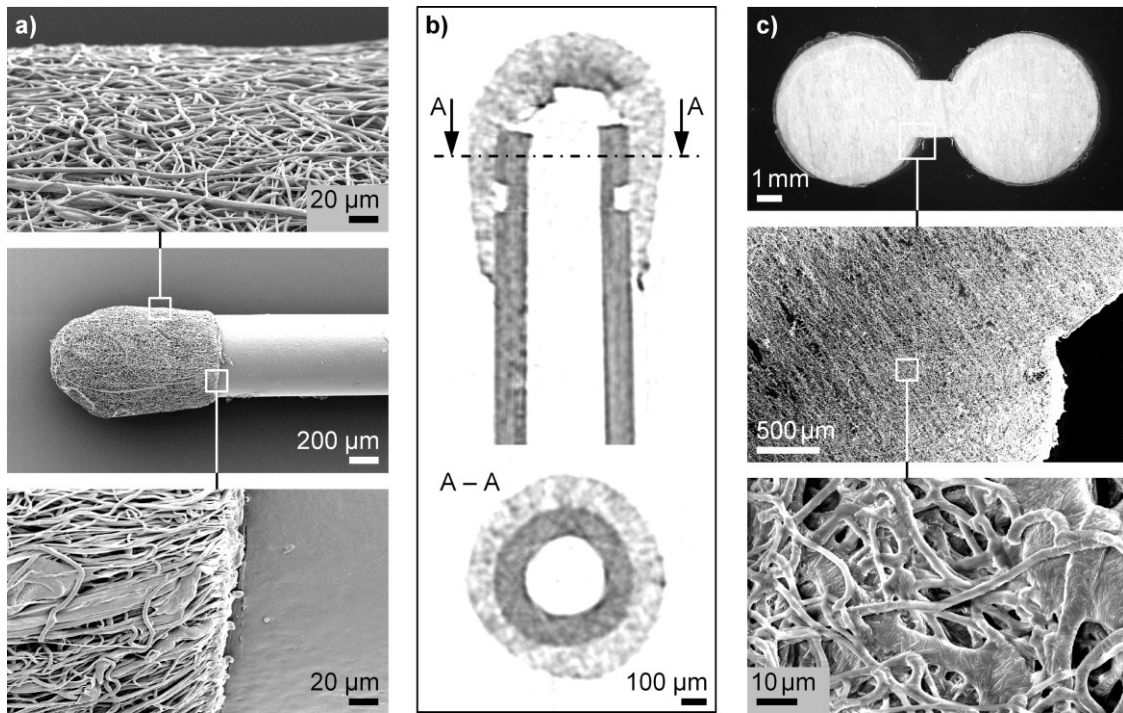


Abb. 73: Verschluss des proximalen Glaukomstent-Einstromlumens mit einer biodegradierbaren, semipermeablen Membran in **a)** REM- und **b)** μ -CT-Aufnahmen; **c)** LDD-System

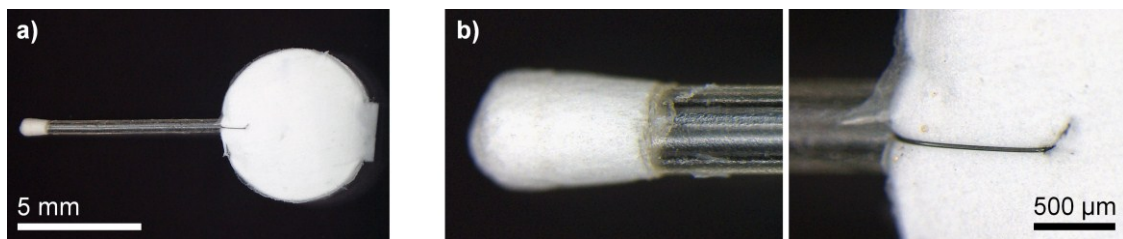


Abb. 74: **a)** Prototyp eines biostabilen Glaukomstents mit temporär erhöhtem Strömungswiderstand in Form einer biodegradierbaren, semipermeablen Membran im Einstrombereich (**b)** und mit einem im Ausstrombereich angenäherten, biodegradierbaren LDD-System (**c)**)

Untersuchung des Degradationsverhaltens elektrogesponnener Probekörper *in vitro*

Die *in vitro* Untersuchung des Degradationsverhaltens der elektrogesponnenen P(4HB)-Probekörper erfolgt in Analogie zu der in Kapitel 7.3.2 durchgeführten Degradationsstudie. Der prozentuale Masseabbau sowie der Molekulargewichtsabbau innerhalb des Degradationszeitraumes von sechs Monaten ist in Abb. 75 a dargestellt. Die Ausgangsmasse der elektrogesponnenen P(4HB)-Probekörper beträgt $4,3 \pm 0,7$ mg ($n = 70$). Mit fortschreitender Degradationszeit nimmt die Probenmasse stetig ab und beträgt nach sechs Monaten noch $0,2 \pm 0,2$ mg ($n = 10$). Das Ausgangsmolekulargewicht beträgt $M_w = 187.530 \pm 3.859$ g mol⁻¹ ($n = 3$). Mit fortschreitender Degradationszeit nimmt das Molekulargewicht stetig ab und beträgt nach sechs Monaten noch $M_w = 103.810 \pm 2.766$ g mol⁻¹ ($n = 3$). Der Kristallinitätsgrad und die Kristallitschmelztemperatur des elektrogesponnenen P(4HB)-Materials sind in Abb. 75 b in Abhängigkeit von der Degradationszeit dargestellt. Der Kristallinitätsgrad steigt von ursprünglich $K = 65,3 \pm 0,6$ % ($n = 5$) auf $88,4 \pm 0,2$ % ($n = 2$) nach drei Monaten Degradationszeit. Im weiteren Verlauf der Degradationsstudie sinkt der Kristallinitätsgrad wieder auf

einen Wert von 75,0 % ($n = 1$) nach sechs Monaten Degradationszeit. Das Absinken des Kristallinitätsgrades nach drei Monaten könnte mit der zunehmenden Fragmentierung und dem Masseverlust der Probekörper im Zusammenhang stehen. Die Kristallitschmelztemperatur des elektrogenesponnenen P(4HB)-Materials steigt von ursprünglich $T_m = 58,6 \pm 0,2^\circ\text{C}$ ($n = 5$) auf $65,7^\circ\text{C}$ ($n = 1$) nach sechs Monaten Degradationszeit.

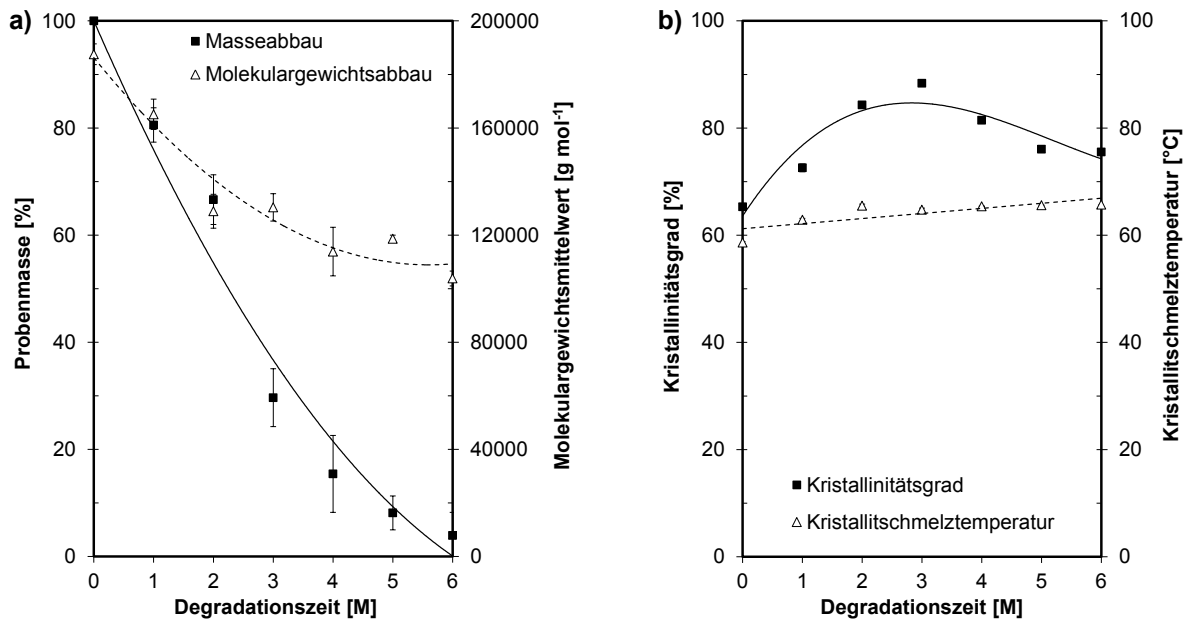


Abb. 75: Masse- und Molekulargewichtsabbau (M_w) (a) sowie Kristallinitätsgrad und Kristallitschmelztemperatur (b) elektrogenesponnenen P(4HB)-Probekörper in Abhängigkeit von der Degradationszeit *in vitro*

Der im Vergleich zu P(4HB)-Gießfolien sehr schnelle Masseabbau ist durch die hohe Porosität der elektrogenesponnenen Probekörper zu erklären, woraus ein erheblich größeres Oberflächen-Volumen-Verhältnis und eine schnellere Fragmentierung der Proben resultieren. Die mittels Schliiffuntersuchungen ermittelte Porosität der elektrogenesponnenen P(4HB)-Folien beträgt ca. 70 %. Die morphologischen Veränderungen der elektrogenesponnenen P(4HB)-Probekörper im Verlauf der Degradationszeit sind in Abb. 76 dargestellt.

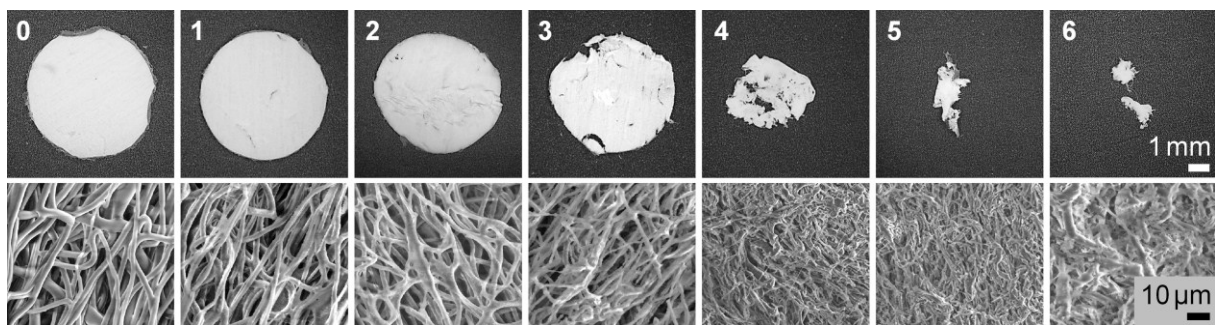


Abb. 76: Makrofotos und REM-Aufnahmen elektrogenesponnenen P(4HB)-Probekörper in Abhängigkeit von der Degradationszeit in Monaten *in vitro*

Strömungsmechanische Untersuchungen *in vitro*

Der experimentell ermittelte Strömungswiderstand des Glaukomstent-Grundkörpers ($d_i = 0,3 \text{ mm}$, $l = 10 \text{ mm}$) ohne biodegradierbare, semipermeable Membran beträgt unabhängig von der Druckdifferenz $R = 0,0073 \pm 0,0006 \text{ mmHg}/\mu\text{l min}^{-1}$ ($n = 3$) und liegt damit drei Größenordnungen unterhalb des Ziel-Strömungswiderstandes von $R = 7,5 \text{ mmHg}/\mu\text{l min}^{-1}$, entsprechend einem Volumenstrom von $\dot{V} = 2 \mu\text{l min}^{-1}$ bei einer Druckdifferenz von $\Delta p = 15 \text{ mmHg}$. In der postoperativen Phase ist daher von einem hohen Risiko einer okulären Hypotonie auszugehen. Durch die Anwendung einer biodegradierbaren, semipermeablen Membran kann dieses Risiko minimiert werden. Das Ergebnis der strömungsmechanischen Charakterisierung von $n = 3$ Glaukomstent-Prototypen mit jeweils einer biodegradierbaren, semipermeablen Membran im Einstrombereich ist in Abb. 77 a dargestellt.

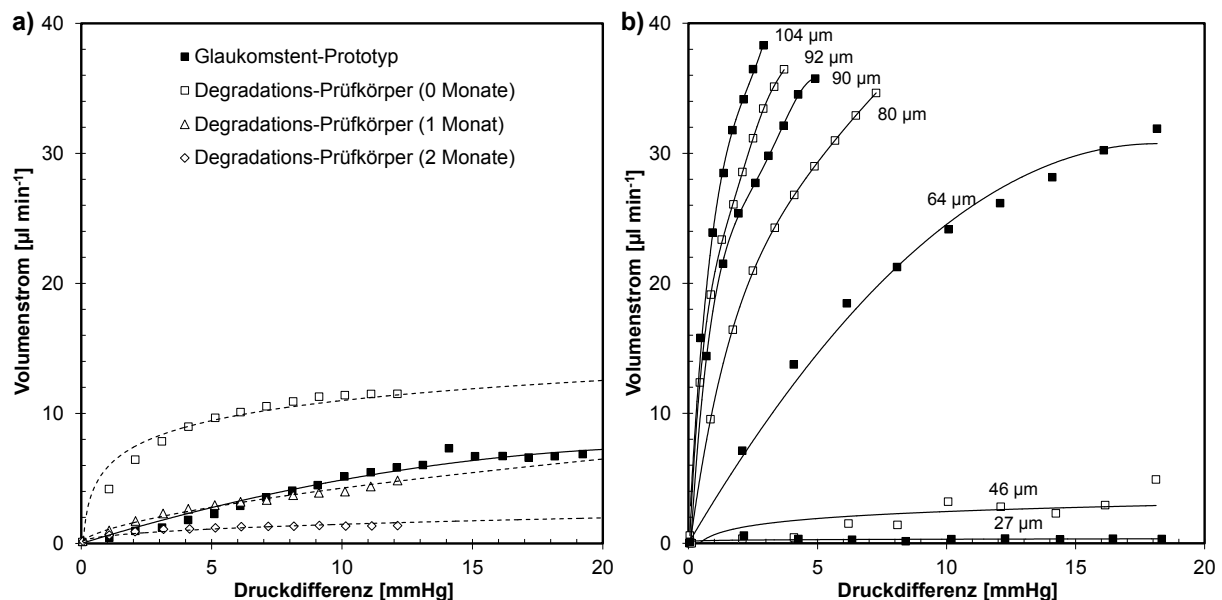


Abb. 77: Experimentell ermittelte Druckdifferenz-Volumenstrom-Charakteristiken: **a)** Glaukomstent-Prototypen mit biodegradierbarer, semipermeabler Membran ($n = 3$) sowie Degradations-Prüfkörper nach 0 ($n = 5$), 1 ($n = 4$) und 2 Monaten ($n = 4$) Degradation *in vitro*; **b)** Strömung durch jeweils ein mikroskopisches Loch mit unterschiedlichem Durchmesser im Einstrombereich von Glaukomstent-Prototypen (jeweils $n = 1$)

Es besteht eine quadratische Abhängigkeit des Volumenstromes von der Druckdifferenz. Der Strömungswiderstand weist somit eine Abhängigkeit von der Druckdifferenz bzw. vom Volumenstrom auf. Der gemessene Strömungswiderstand bei einer Druckdifferenz von $\Delta p = 15 \text{ mmHg}$ beträgt $R = 2,4 \pm 0,6 \text{ mmHg}/\mu\text{l min}^{-1}$ und liegt damit in der gleichen Größenordnung wie der Ziel-Strömungswiderstand von $R = 7,5 \text{ mmHg}/\mu\text{l min}^{-1}$. Zur Abschätzung des Einflusses der Degradation der biodegradierbaren, semipermeablen Membran erfolgen vergleichende strömungsmechanische Untersuchungen mit entsprechenden Degradations-Prüfkörper (Abb. 77 a). Deren Strömungswiderstand, bei einem dem Glaukomstent entsprechenden, kreisförmigen Strömungsquerschnitt mit einem Durchmesser von $d = 300 \mu\text{m}$ und einer Druckdifferenz von $\Delta p = 15 \text{ mmHg}$ beträgt zum 0-Monats-Zeitpunkt, also vor Beginn

der Degradationsstudie, $R = 1,3 \pm 0,9 \text{ mmHg}/\mu\text{l min}^{-1}$ ($n = 5$). Dieser im Vergleich zu den biodegradierbaren, semipermeablen Membranen an Glaukomstent-Prototypen kleinere Wert ist durch die geringeren Dicken der Degradations-Prüfkörper zu erklären. Nach einer Degradationszeit von einem bzw. zwei Monaten erhöht sich der gemessene Strömungswiderstand der Degradations-Prüfkörper zunächst auf $R = 2,8 \pm 1,1 \text{ mmHg}/\mu\text{l min}^{-1}$ bzw. $8,6 \pm 15,9 \text{ mmHg}/\mu\text{l min}^{-1}$ (jeweils $n = 4$). Diese Erhöhung des Strömungswiderstandes mit der Degradationszeit ist durch die sich auflösende Faserstruktur und die zunehmende Verdichtung der Struktur des elektrogenesponnenen Materials zu erklären (Abb. 76). Aufgrund der zunehmenden Fragmentierung und Versprödung der Prüfkörper ab dem 3-Monats-Degradationszeitpunkt sind strömungsmechanische Untersuchungen nicht möglich. Bezogen auf den Glaukomstent mit biodegradierbarer, semipermeabler Membran ist davon auszugehen, dass sich der Gesamt-Strömungswiderstand in dem Zeitraum zwischen drei und sechs Monaten dem Strömungswiderstand des Glaukomstent-Grundkörpers annähern und damit einen Beitrag zur langfristigen IOD-Senkung *in vivo*, auch nach der Bildung einer fibrovaskulären Filterkissenwand im Ausstromgebiet, geleistet wird. Einen Unsicherheitsfaktor bezogen auf den zeitlichen Verlauf der Degradation stellen die *in vivo* Verhältnisse dar. Hierzu sind zukünftige Untersuchungen erforderlich.

Als eine Möglichkeit zur exakten Einstellung des Strömungswiderstandes in der Phase bis zur vollständigen Degradation der biodegradierbaren, semipermeablen Membran sind zusätzliche mikroskopische Löcher in der Glaukomstent-Wandfläche im Einstrombereich des Glaukomstents vorstellbar. Durch diese Parallelschaltung der Strömungswiderstände von Membran und Loch könnte eine zusätzliche Sicherheit geschaffen werden, indem der Gesamt-Strömungswiderstand einen unteren Grenzwert (z.B. $R = 7,5 \text{ mmHg}/\mu\text{l min}^{-1}$) zugewiesen bekommt, der auch dann nicht unterschritten wird, wenn der Strömungswiderstand der biodegradierbaren, semipermeablen Membran während der Degradation zunächst ansteigt. Das Ergebnis der strömungsmechanischen Charakterisierung von Glaukomstent-Prototypen mit jeweils einem mikroskopischen Loch mit unterschiedlichem Durchmesser im Einstrombereich der Glaukomstent-Wandfläche (bei geschlossenem axialen Haupt-Einstromlumen) ist in Abb. 77 b dargestellt. Durch die Variation des Durchmessers des mikroskopischen Loches im Bereich von $d = 104 \mu\text{m}$ bis $27 \mu\text{m}$ sind Strömungswiderstände zwischen $R = 0,3 \text{ mmHg}/\mu\text{l min}^{-1}$ und $45 \text{ mmHg}/\mu\text{l min}^{-1}$ realisierbar. Ein Loch mit einem Durchmesser von ca. $d = 46 \mu\text{m}$ wäre mit einem Strömungswiderstand von $R = 5,4 \text{ mmHg}/\mu\text{l min}^{-1}$ als Sicherheit gegen einen zu großen Strömungswiderstand geeignet.

Untersuchung der Pharmakonfreisetzung *in vitro*

Die *in vitro* ASS-Freisetzung aus den biodegradierbaren, elektrogenesponnenen LDD-Systemen in 2 ml 0,9 % NaCl bei 37°C erfolgt sehr schnell. Nach 15 min sind bereits $95,8 \pm 1,6 \%$ des Pharmakons freigesetzt, nach drei Stunden $97,8 \pm 1,8 \%$. Bei den drei un-

tersuchten Proben werden $98,1 \pm 1,8$ % des Pharmakons wiedergefunden. Diese Untersuchungsergebnisse des Modellpharmakons ASS sind nicht unmittelbar auf andere Pharmaka mit antifibrotischen Eigenschaften, wie z.B. MMC, übertragbar. Dennoch ist auch bei der Anwendung von MMC insbesondere aufgrund des großen Oberflächen-Volumen-Verhältnisses des LDD-Systems mit einer schnellen zeitlichen Pharmakonfreisetzung zu rechnen. Sahiner *et al.* kombinierten ein AhmedTM Implantat mit einem P[HEMA]-basierten LDD-Element zur langsamen, lokalen MMC-Freisetzung und zeigten, dass damit eine Reduktion der Dicke der fibrovaskulären Filterkissenwand möglich ist [38]. In wieweit ein elektrogewebtes LDD-System zur lokalen MMC-Freisetzung eine Reproduktion dieser vielversprechenden Ergebnisse ermöglicht, ist in zukünftigen tierexperimentellen Untersuchungen zu bewerten.

Untersuchung der Implantierbarkeit ex vivo

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ein neuartiges Konzept eines biostabilen Glaukomstents mit einem temporär erhöhten Strömungswiderstand entwickelt und im Labormaßstab erprobt. In Zusammenarbeit mit der Universitätsaugenklinik Rostock erfolgt eine erste *ex vivo* Implantation eines entsprechenden Glaukomstent-Prototyps mit biodegradierbarer, semipermeabler Membran im Einstrom- und LDD-System im Ausstrombereich in ein porcines Auge (Abb. 78). Die Implantierbarkeit wird hierbei nachgewiesen.

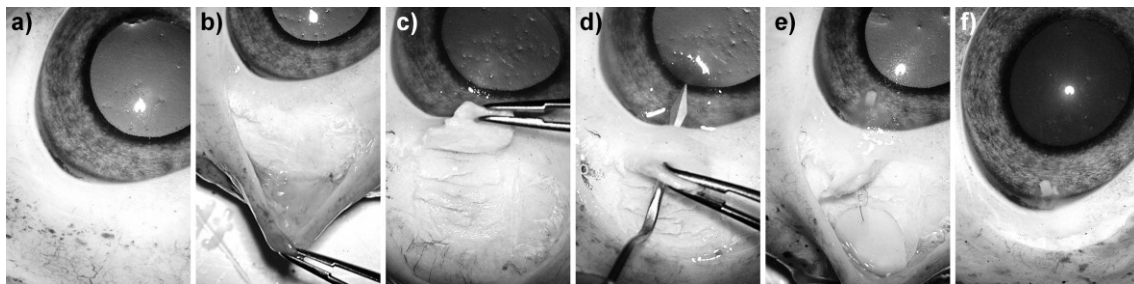


Abb. 78: Implantation Glaukomstent-Prototyp in porcines Auge *ex vivo*: Ausgangszustand (a), Eröffnung Konjunktiva (b), Präparation Skleralamelle (c), Parazentese (d), Glaukomstent-Implantation in Vorderkammer und unter Konjunktiva (e) sowie Situation nach geschlossener Skleralamelle und Bindehaut (f)

Ziel zukünftiger Forschungen wird es sein, das entsprechende Glaukomstent-Konzept hinsichtlich einer minimalinvasiven *ab interno* Implantierbarkeit zu modifizieren [218], hinsichtlich Sicherheit und Effektivität in tierexperimentellen Studie zu bewerten und in die klinische Anwendung zu überführen.

7.5 Bewertung der unterschiedlichen Glaukomstent-Baureihen

Die in den verschiedenen Glaukomstent-Baureihen vorgestellten Funktionalisierungen gehen über den Stand der Technik aktuell kommerziell verfügbarer GDI hinaus. Durch eine Überführung vielversprechender Funktionalisierungen, wie dem vorgestellten Ventilmechanismus oder der LDD-Beschichtung in die klinische Anwendung kann potentiell zur Entwicklung einer neuen GDI-Generation mit verbesserter Sicherheit und Langzeiteffektivität beigetragen werden.

Welche der beschriebenen unterschiedlichen Glaukomstent-Baureihen bzw. welche Funktionalisierungen in diesem Zusammenhang besonders interessant sind, wird in Tab. 31 unter Berücksichtigung der selbst definierten Entwicklungsanforderungen an ein ideales GDI (vgl. Tab. 9) sowie der technologischen Umsetzbarkeit bewertet.

Tab. 31: Bewertung der entwickelten Glaukomstent-Baureihen anhand verschiedener Entwicklungsanforderungen: Anforderung erfüllt (+), Anforderung teilweise erfüllt (O) und Anforderung nicht erfüllt (–)

Entwicklungsanforderung	Biostabiler Glaukomstent		Biodegradierbarer Glaukomstent	Biostabiler Glaukomstent mit temporärem Strömungswiderstand
	NiTi	Silikon		
Biokompatibilität	-	+	O	+
Oberflächenrauigkeit	+	+	+	+
Oberflächenenergie	O	+	O	O
Sterilisierbarkeit	+	O	O	O
Geringe Biegesteifigkeit	O	+	-	O
Ventil oder angepasster Strömungswiderstand	-	+	+	+
Biofunktionalisierung in Form eines LDD-Systems	-	+	+	+
Minimalinvasive Implantierbarkeit	+	+	-	-
Fixierbarkeit	O	O	+	O
Geringe Abmessungen	+	+	+	+

Die eingesetzten Materialien weisen eine gute **Biokompatibilität** auf. Aufgrund des niedrigen Elastizitätsmoduls der Elastomermaterialien Polyurethan und Silikon, der nur eine bis drei Größenordnungen oberhalb des entsprechenden Elastizitätsmoduls okulären Gewebes liegt, sind diese im Vergleich zu den teilkristallinen, thermoplastischen Polymeren und insbesondere im Vergleich zu NiTi hinsichtlich der Strukturkompatibilität besonders favorabel [52, 53]. Fremdkörperreaktionen auf die Materialien *in vivo* zeigen sich, wie am Beispiel der teilkristallinen, thermoplastischen Polymere gezeigt, nur in schwacher Ausprägung.

Die **Oberflächenrauigkeit** und die **Oberflächenenergie** der entwickelten Glaukomstents beeinflussen in entscheidender Weise die Adhäsion von Fibroblasten und damit den langfristigen Therapieerfolg [180, 182]. Dabei hängen die Oberflächenrauigkeit maßgeblich vom

Fertigungsverfahren und die Oberflächenenergie vom Material ab. Die Oberflächen-Mikrostruktur der Glaukomstents unterschiedlicher Baureihen ist in Abb. 79 anhand von CLSM-Aufnahmen dargestellt. Die Rauigkeitskennwerte basierend auf der Auswertung von drei Messpositionen mit jeweils fünf Oberflächenprofilmessungen sind in Tab. 32 zusammengefasst. Die im Rahmen der Arbeit entwickelten Glaukomstents weisen eine Oberflächenrauigkeit in der Größenordnung der untersuchten kommerziellen GDI auf. Insbesondere das verwendete NiTi-Material, die mittels Sprühbeschichtung gefertigte LDD-Beschichtung des biostabilen SIL-Glaukomstents sowie die im Tauchverfahren hergestellten PUR-Glaukomstents weisen eine optimale, sehr geringe Oberflächenrauigkeit auf.

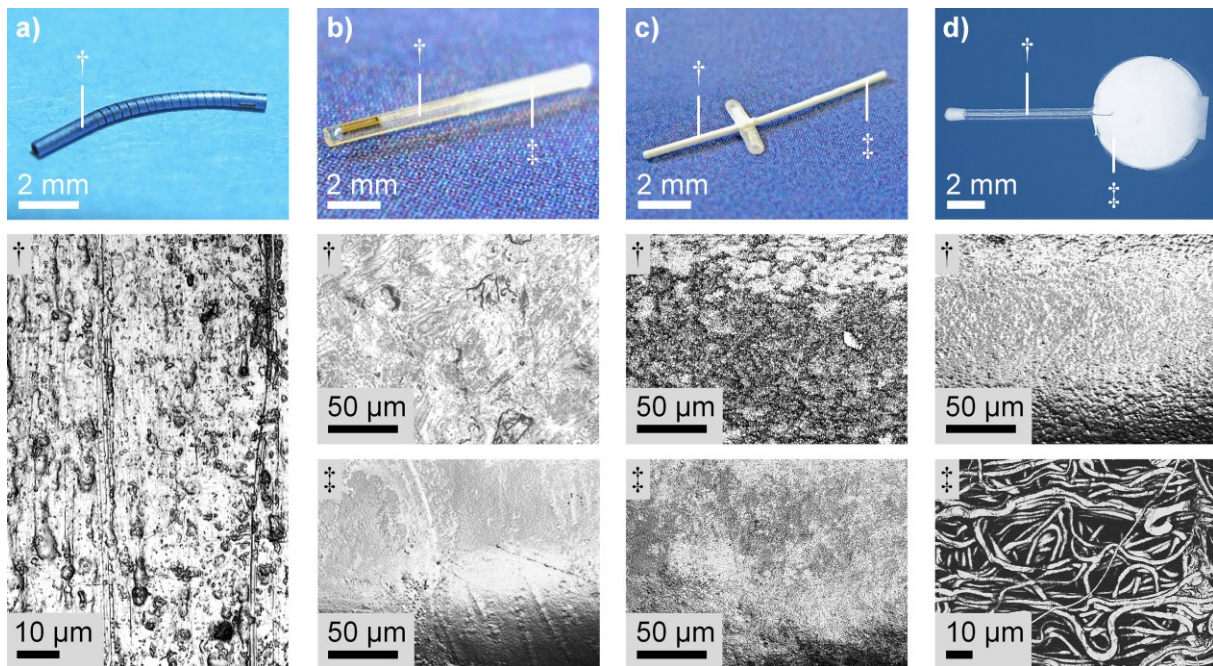


Abb. 79: Oberflächen-Mikrostruktur der Glaukomstents unterschiedlicher Baureihen: biostabiler NiTi-Glaukomstent (a), biostabiler Silikon-Glaukomstent (b), biodegradierbarer Glaukomstent (c) und biostabiler Glaukomstent mit temp. Strömungswiderstand (d) in CLSM-Aufnahmen

Tab. 32: Rauigkeitskennwerte der untersuchten eigenentwickelten Glaukomstents; Mittelwert \pm Standardabweichung ($n = 15$ Oberflächenprofilmessungen je Implantat)

	Biostabiler NiTi-Glaukomstent	Biostabiler Silikon-Glaukomstent	Biodegradierbarer Glaukomstent	Biostabiler Glaukomstent mit temp. Strömungswiderstand
$R_a [\mu\text{m}]$	¹⁾ $0,09 \pm 0,01$ ²⁾ $0,21 \pm 0,02$	³⁾ $0,54 \pm 0,10$ ⁴⁾ $0,26 \pm 0,06$	³⁾ $0,60 \pm 0,10$ ⁴⁾ $0,52 \pm 0,11$	⁵⁾ $0,22 \pm 0,04$ ⁶⁾ $1,79 \pm 0,33$
$R_q [\mu\text{m}]$	¹⁾ $0,12 \pm 0,02$ ²⁾ $0,26 \pm 0,02$	³⁾ $0,70 \pm 0,13$ ⁴⁾ $0,38 \pm 0,06$	³⁾ $0,78 \pm 0,11$ ⁴⁾ $0,65 \pm 0,12$	⁵⁾ $0,29 \pm 0,04$ ⁶⁾ $2,51 \pm 0,36$

¹⁾ Längs zur Oberflächenstruktur
²⁾ Quer zur Oberflächenstruktur
³⁾ Grundkörper unbeschichtet
⁴⁾ Grundkörper mit LDD-Beschichtung
⁵⁾ PUR-Grundkörper
⁶⁾ Elektrogewebtes LDD-System

Die Oberflächenenergie der unterschiedlichen Glaukomstents (Tab. 33) ist mit Ausnahme des Silikon- bzw. Polyurethanmaterials deutlich größer z.B. im Vergleich zu den $15,65 \text{ mN m}^{-1}$ bzw. $19,00 \text{ mN m}^{-1}$ der kommerziellen GDI Molteno 3 bzw. Ahmed FP7. Diese

höhere Oberflächenenergie bedingt eine potentiell gesteigerte Adhäsion von Fibroblasten [180]. Zum Ausgleich dieser Limitation ist durch die Kombination des Glaukomstents mit einer LDD-Funktionalität potentiell eine Inhibition der Fibrose möglich [36–38].

Tab. 33: Kontaktwinkel-Messwerte für auf verschiedenen Materialien basierende Glaukomstent-Baureihen mit den Medien Wasser und Methanol ($n = 3$ Messungen je Implantat und Medium) sowie die daraus abgeleitete Oberflächenenergie

	Kontaktwinkel [°]		Oberflächenenergie [mN m^{-1}]		
	Wasser	Methanol	Polar	Dispersiv	Gesamt
Biostabiler NiTi-Glaukomstent	$53,40 \pm 3,64$	$12,57 \pm 1,64$	69,35	0,05	69,40
Biostabiler Silikon-Glaukomstent	$90,57 \pm 1,08$	$30,43 \pm 2,36$	6,59	13,13	19,72
Biodegradierbarer Glaukomstent	$72,13 \pm 4,90$	$28,77 \pm 1,89$	33,19	2,55	35,74
Biostabiler Glaukomstent mit temp. Strömungswiderstand	¹⁾ $87,97 \pm 3,96$	¹⁾ $35,40 \pm 4,76$	¹⁾ 10,40	¹⁾ 9,39	¹⁾ 19,79
	²⁾ $47,07 \pm 5,78$	²⁾ $0,00 \pm 0,00$	²⁾ 82,85	²⁾ 0,05	²⁾ 82,90

¹⁾ PUR-Grundkörper

²⁾ Elektrogenesponnenes LDD-System

Die **Sterilisierbarkeit** wird am Beispiel des biodegradierbaren Glaukomstents mit einer CAPE-haltigen LDD-Beschichtung untersucht. Aufgrund der Temperaturempfindlichkeit stellen das biodegradierbare P(4HB)-basierte Material sowie die verwendeten Pharmaka generell die Schwachstelle bzgl. der Sterilisierbarkeit dar. Ausschließlich aus NiTi, Silikon oder Polyurethan bestehende Glaukomstents sind autoklavierbar. Da die entwickelten Glaukomstent-Baureihen jedoch i.d.R. auf biodegradierbarem Polymermaterial und temperatur-empfindlichen Pharmaka basierende LDD-Systeme beinhalten, sind aufwendigere Verfahren wie die EO- oder β -Sterilisation erforderlich. Sterilisationsbedingt kommt es zu einer Änderung von mechanischen oder Pharmakonfreisetzungseigenschaften, die generell für jede Glaukomstent-Baureihe zu validieren sind.

Die **Biegesteifigkeit** des Glaukomstents spielt insbesondere im Zusammenhang mit der Strukturkompatibilität und der Vermeidung einer Erosion z.B. durch die Konjunktiva eine entscheidende Rolle. Durch die fs-Laser-Mikrostrukturierung kann für biostabile NiTi-Glaukomstents eine Biegesteifigkeit von $0,12 \pm 0,04 \text{ Nmm}^2$ ($n = 3$) erreicht werden. Die Biegesteifigkeit der entwickelten Glaukomstents der verbleibenden Baureihen beträgt $0,02 \pm 0,01 \text{ Nmm}^2$ (Biostabiler Silikon-Glaukomstent, $n = 3$), $3,01 \pm 0,26 \text{ Nmm}^2$ (Biodegradierbarer Glaukomstent, $n = 3$) und $0,11 \pm 0,01 \text{ Nmm}^2$ (Biostabiler PUR-Glaukomstent mit temporärem Strömungswiderstand, $n = 3$). GDI mit einem Silikonschlauch stellen den Goldstandard bzgl. der Biegesteifigkeit dar, was sich in der klinischen Anwendung am Beispiel des häufig verwendeten BAERVELDT® GDI in einer geringen Rate erosionsbedingter Komplikationen von durchschnittlich 2 % äußert [11, 24–26, 32, 98, 99]. Bei Mikroimplantaten wie z.B. dem EX-PRESS® GDI spielt die Biegesteifigkeit eine untergeordnete Rolle, da diese Implantate *in vivo* keiner Deformation, z.B. bedingt durch den Krümmungsradius des Bulbus, unterworfen sind und damit keine Reaktionskräfte auf das umliegende Gewebe entstehen.

Am Beispiel des häufig verwendeten EX-PRESS® GDI zeigt sich in der klinischen Anwendung daher eine mit durchschnittlich 4 % vergleichsweise geringe Inzidenz erosionsbedingter Komplikationen [109, 114, 121–130]. Die hohe Aktualität der Minimierung der Biegesteifigkeit von GDI wird von dem kommerziellen XEN® Gel Stent aufgegriffen, welcher je nach Baugröße im Vergleich zu klassischem GDI-Silikonschlauch 40- bis 100-fach flexibler ist und damit insbesondere eine stark gekrümmte, s-förmige Implantationen ermöglichen soll [108].

Der im Rahmen der Arbeit technisch realisierte **Ventilmechanismus** bzw. die semipermeable, biodegradierbare Membran als temporärer **Strömungswiderstand** ermöglichen eine an die *in vivo* Druckverhältnisse angepasste Kammerwasserdrainage zur Senkung des IOD auf ein physiologisches Niveau. Die Inzidenz der postoperativen Hypotonie kann damit potentiell minimiert werden. Die technologische Umsetzbarkeit eines Ventils für einen NiTi-Glaukomstent hat sich aufgrund des hohen Elastizitätsmoduls des Werkstoffes als schwierig herausgestellt. Zur Realisierung eines Ventils mit einem adäquaten Öffnungsdruck wäre lokal eine definierte Reduktion der Wandstärke erforderlich. Dies ist sehr zeitaufwendig und liefert wenig reproduzierbare Ergebnisse sowie eine sehr raue Oberfläche. Im Vergleich zu anderen in der Literatur beschriebenen Ventilmechanismen bieten die im Rahmen der Arbeit vorgestellten Alternativen entscheidende Vorteile. Sowohl die Technologie zur Fertigung mikromechanischer Ventile als auch zur Fertigung der biodegradierbaren Membran ist vergleichsweise einfach und potentiell im Hinblick auf industrielle Fertigungsprozesse skalierbar. Der beschriebene Ventilmechanismus bietet weiterhin den Vorteil, dass dieser in der Vorderkammer des Auges im Kammerwasser lokalisiert ist und dass keine Ventil-Komponenten in direktem Kontakt miteinander stehen. Ein Verkleben und daraus resultierendes Versagen des Ventils ist nicht zu erwarten. Im Gegensatz hierzu sind in Kontakt stehende Ventil-Komponenten beispielsweise bei dem kommerziellen Ahmed™ GDI oder bei verschiedenen experimentellen Ventil-Designs die Regel [17, 18, 78–82, 147–149]. Als eine Alternative zu passiven Ventilmechanismen oder passiven Strömungswiderständen ist auch ein aktiv geregeltes GDI denkbar. Mittels in den Implantat-Grundkörper integrierter Drucksensoren und einer Pumpe wäre eine an die okulären Druckverhältnisse angepasste Drainage möglich. Darüber hinaus könnte ein derartiges System über eine entsprechende Telemetrieinheit Langzeitinformationen bzgl. des IOD zur Verfügung stellen, die wiederum eine Grundlage zur Bewertung und Steuerung der Glaukomtherapie darstellen. Durch Anpassung von Regelungsparametern mit Hilfe der Telemetrieinheit könnte eine nichtinvasive Einstellung des patientenindividuellen Zieldruckes ermöglicht werden [219].

Eine **Biofunktionalisierung** in Form eines LDD-Systems lässt sich für alle vorgestellten Glaukomstent-Baureihen realisieren. Für den biostabilen NiTi-Glaukomstent wird eine Biofunktionalisierung aufgrund der Schwierigkeiten bei der fertigungstechnischen Umsetzung eines Ventils nicht weiter verfolgt. Für die weiteren Baureihen werden sowohl am Glau-

komstent-Grundkörper angenäherte, separate als auch direkt an den Glaukomstent-Grundkörper in Form einer Beschichtung angekoppelte LDD-Systeme vorgestellt. Dabei ist eine direkte Ankopplung eines LDD-Systems in Form einer Beschichtung, nicht zuletzt aufgrund der potentiell möglichen minimalinvasiven Implantierbarkeit eines derartigen Glaukomstents mittels eines Injektors, favorabel. Eine Einstellung der Pharmakonfreisetzungskinetik ist z.B. über die Wahl des Basispolymers der LDD-Beschichtung möglich. Die im Rahmen der Arbeit verwendeten unspezifisch antifibrotisch wirksamen Pharmaka wie PTX oder MMC sowie die potentiell selektiv antifibrotisch wirksamen Pharmaka wie CAPE oder PFD weisen im Glaukomstent-Fertigungsprozess eine ausreichende Stabilität auf.

Eine **minimalinvasive Implantierbarkeit *ab interno*** stellt einen bedeutenden aktuellen Trend für GDI dar [21, 108]. Die MIGS erfordert i.d.R. einen zylindrischen Glaukomstent, der z.B. in einen entsprechenden Injektor geladen werden kann. Dies ist mit den vorgestellten biostabilen NiTi- und Silikon-Glaukomstents möglich. Der biodegradierbare Glaukomstent bzw. der biostabile Glaukomstent mit temporärem Strömungswiderstand weist ein Fixierungselement bzw. ein separat angenähertes LDD-System auf, die dieser Forderung nicht genügen. In diesem Zusammenhang sind zukünftig Designmodifikationen erforderlich.

Eine separate Vorrichtung zur **Fixierung** der entwickelten suprachoroidalen Glaukomstents *in vivo* ist nicht erforderlich, da Dislokationen in entsprechenden tierexperimentellen Untersuchungen nicht auftreten. Aufgrund der Relativbewegung des Bulbus zum umliegenden Gewebe stellen Dislokationen von Glaukomstents, die das Kammerwasser in das intrakonale Orbitafettgewebe ableiten, ein relevantes Problem dar. Das für den biodegradierbaren Glaukomstent entwickelte Fixierungselement ist somit ein Alleinstellungsmerkmal dieser Baureihe. Im Vergleich zu bekannten Fixierungselementen, wie z.B. des InnFocus MicroshuntTM, wird durch das Annähern neben einer Migration des GDI in die Vorderkammer des Auges auch eine Migration nach posterior verhindert [107]. Die **Abmessungen** aller vorgestellten Glaukomstent-Baureihen sind gering und an die anatomischen Verhältnisse angepasst, so dass Motilitätsstörungen oder das Auftreten eines Strabismus unwahrscheinlich sind.

Unter Berücksichtigung der Bewertungskriterien stellt sich der biostabile Silikon-Glaukomstent als besonders vielversprechend heraus. In wieweit das biostabile Material *in vivo* eine langfristige Funktionalität des Glaukomstents ermöglicht, ob langfristig Fremdkörperreaktionen relevant werden und ob das Konzept eines vollständig biodegradierbaren Implantates in diesem Zusammenhang Vorteile bietet, muss in tierexperimentellen Untersuchungen bewertet werden. Ziel zukünftiger Arbeiten muss weiterhin die Untersuchung der Alterung biostabilen Polymermaterials *in vivo* und der daraus resultierenden Eigenschaftsänderungen sein. Weiterhin ist die Untersuchung der Lagerungsstabilität biodegradierbarer Komponenten wie z.B. des LDD-Systems zu thematisieren, woraus sich ein spezifisches Verfallsdatum des Glaukomstents ergibt.

8 Tierexperimentelle Untersuchungen von Glaukomstents

Neben der Entwicklung von Glaukomstents und der Entwicklung und Anwendung entsprechender *in vitro* Prüfverfahren stellt die tierexperimentelle *in vivo* Erprobung der Implantate einen weiteren Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit dar. Im Fokus steht hierbei insbesondere die nichtinvasive Messung des IOD, die Aussagen bzgl. der Sicherheit und Effektivität der untersuchten Glaukomstents ermöglicht. Die durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen erfolgen in Kooperation mit der Universitätsaugenklinik und dem Institut für Anatomie der Universität Rostock.

8.1 Glaukommodelle *in vivo*

Als Grundlage für die tierexperimentelle *in vivo* Erprobung von Glaukomstents ist ein Tiermodell erforderlich, welches Anforderungen im Hinblick auf anatomische Größenverhältnisse, Verfügbarkeit und Wirtschaftlichkeit erfüllt. Kaninchen vom Tierstamm New Zealand White (Charles River Laboratories Inc., USA) stellen in diesem Zusammenhang prinzipiell eine gute Wahl dar [220]. Die Versuchstiere weisen jedoch gesunde Augen mit einem IOD von ca. 13 mmHg auf. Nach der Implantation eines Glaukomstents sind daher Aussagen bzgl. deren Sicherheit, d.h. der Inhibition einer Hypotonie, *a priori* jedoch nicht zur Effektivität in Bezug auf die Senkung eines unphysiologisch hohen IOD auf ein physiologisches Niveau, möglich. Zur *in vivo* Simulation eines Glaukomauges ist daher ein Glaukommodell erforderlich, welches eine IOD-Erhöhung und damit *in vivo* Prüfung des Glaukomstents unter realitätsnahen Bedingungen ermöglicht.

Dauerhafte Steigerung des Intraokulardruckes

Versuchstiere mit einem dauerhaft erhöhten IOD sind als Grundlage für die *in vivo* Prüfung von Glaukomstents unter realitätsnahen Bedingungen besonders wünschenswert. Um einen dauerhaft erhöhten IOD zu erzeugen, wird in der Literatur z.B. eine Glaukominduktion mittels des Enzyms α -Chymotrypsin beschrieben [221]. Die der IOD-Steigerung zugrundeliegenden Mechanismen sind noch unklar. Eine Möglichkeit stellt die durch das Enzym induzierte Auflösung der Zonulafasern dar, deren Fragmente das Trabekelmaschenwerk verstopfen und sekundär ein Glaukom induzieren. Das Versagen der Blut-Kammerwasser-Schranke und eine daraus resultierende gesteigerte Kammerwasserproduktion wird als weiterer potentieller Wirkmechanismus diskutiert [220, 221]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird der Einfluss jeweils eines Glaukomstents auf den IOD dreier Versuchstiere untersucht, bei denen eine Glaukominduktion mittels 30 U α -Chymotrypsin (Sigma-Aldrich Co., USA) in 0,2 ml physiologischer Natriumchloridlösung, injiziert in die Augen-Hinterkammer, zu einer IOD-Steigerung

bzw. zu keinen schweren Nebenwirkungen führte. Da das Glaukommodell keine reproduzierbare IOD-Steigerung ermöglicht und i.d.R. mit starken Nebenwirkungen assoziiert ist, kann es jedoch nicht für systematische Untersuchungen von Glaukomstents genutzt werden.

Temporäre Steigerung des Intraokulardruckes

Die temporäre, künstliche IOD-Steigerung stellt einen alternativen Ansatz zur *in vivo* Prüfung von Glaukomstents dar. Die temporäre IOD-Steigerung erfolgt mit Hilfe der Okulo-Pressions-Tonometrie (OPT) die von Ulrich *et al.* zur Untersuchung des regulativen IOD-Verhaltens vorgestellt wurde und auf einer Änderung des Oberflächen-Volumen-Verhältnisses des Bulbus basiert [222]. Der IOD wird mit Hilfe einer Saugpumpe (Saugnapf-Okulopressor, Fa. B. Boucke, Medizin-Elektronik, Deutschland) in Kombination mit einem trichterförmigen, temporal auf der Sklera aufzusetzenden Saugnapf, initial auf bis zu 45 mmHg erhöht. Anschließend erfolgt eine nicht-invasive Messung des IOD-Abfalls über einen Zeitraum von acht Minuten [222]. Die Geschwindigkeit der Drucksenkung wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit als Parameter zur Beurteilung der Drainage bzw. der drucksenkenden Wirkung von Glaukomstents herangezogen. Dabei erfolgt stets ein Vergleich der Geschwindigkeit der Drucksenkung des mit einem Glaukomstent behandelten Auges und des jeweils unbehandelten Partnerauges.

8.2 Nicht-invasive Messung des Intraokulardruckes zur Untersuchung der drucksenkenden Wirkung von Glaukomstents *in vivo*

Die nicht-invasive IOD-Messung erfolgt sowohl am behandelten (rechten) als auch am unbehandelten (linken) Auge des jeweiligen Versuchstieres mittels Icare Tonometer TA01 (Icare Finland Oy, Finnland). Die Korrektur der Tonometer-Messwerte p_{ic} erfolgt zur Berücksichtigung der Hornhaut-Steifigkeit durch die lineare Funktion $p = 1,4244 p_{ic} + 4,2421$ wobei p dem wahren IOD entspricht [223]. Die IOD-Messung erfolgt zwischen 9:00 Uhr und 11:00 Uhr täglich sieben Tage vor und nach der jeweiligen Operation bzw. einmal wöchentlich im verbleibenden Versuchszeitraum.

Die Auswertung der Druckdifferenz Δp_{OD-OS} zwischen dem behandelten (p_{OD}) und dem unbehandelten (p_{OS}) Auge (Formel 14) ermöglicht eine Beurteilung des Einflusses des jeweils durchgeführten operativen Eingriffes auf den IOD. Bei einer negativen Druckdifferenz Δp_{OD-OS} ist der IOD des behandelten (rechten) Auges kleiner als im unbehandelten (linken) Auge und bei einer positiven Druckdifferenz Δp_{OD-OS} umgekehrt. Der IOD des rechten bzw. linken Auges p_{OD} bzw. p_{OS} stellt jeweils einen arithmetischen Mittelwert aus den $n = 10$ Einzelmessungen dar. Aufgrund der Fehlerfortpflanzung ergibt sich der Gesamtfehler $\Delta \Delta p_{OD-OS}$ der Druckdifferenz Δp_{OD-OS} durch die Summation der mittleren Fehler Δp_{OD} bzw. Δp_{OS} (Standardabweichung des Mittelwertes) nach Formel 15 [224].

$$\Delta p_{OD-OS} = p_{OD} - p_{OS} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (p_{OD})_i - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (p_{OS})_i \quad (14)$$

$$\Delta \Delta p_{OD-OS} = \Delta p_{OD} + \Delta p_{OS} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n [(p_{OD})_i - p_{OD}]^2}{n(n-1)}} + \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n [(p_{OS})_i - p_{OS}]^2}{n(n-1)}} \quad (15)$$

Zur statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse können je Versuchstier eine Zusammenfassung der IOD-Messergebnisse definierter Versuchszeitpunkte sowie eine Zusammenfassung der IOD-Messergebnisse innerhalb von Versuchsgruppen erfolgen. Die statistische Beurteilung der Daten erfolgt mit der Software IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp., USA). Mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben werden die entsprechenden Mittelwerte verglichen. Der t-Test gibt Aufschluss, ob anhand der jeweiligen Stichprobe darauf zu schließen ist, dass die betrachteten Mittelwerte in der Grundgesamtheit voneinander verschieden sind. Die Voraussetzungen für die Anwendung des t-Tests sind die Varianzhomogenität und die Normalverteilung der Messwerte. Eine Gaußsche Normalverteilung der gemessenen IOD-Differenzen wird am Beispiel von insgesamt 155 präoperativen Messwerten an 24 Versuchstieren mit Hilfe des Ein-Stichproben-Kolmogorov-Smirnov-Tests nachgewiesen. Für die berechnete Druckdifferenz zwischen rechtem und linkem Auge von $-0,16 \pm 1,17$ mmHg ergibt sich eine asymptotische Signifikanz von 0,64, die deutlich größer als die untere Grenze von 0,05 ist, bei der eine derartige Verteilung lediglich in 5 % aller Fälle normalverteilt wäre. Aufgrund dieses Ergebnisses wird im Folgenden davon ausgegangen, dass gemessene IOD-Differenzen sowohl in der prä- als auch in der postoperativen Phase normalverteilt sind [225].

Der t-Wert (T) unter Annahme ungleicher Varianzen der IOD-Differenz (engl. Separate-variance t-Test) ergibt sich entsprechend Formel 16 aus den zu vergleichenden Mittelwerten \bar{x}_1 bzw. \bar{x}_2 , dem Stichprobenumfang n_1 bzw. n_2 und den Stichprobenvarianzen s_1^2 bzw. s_2^2 .

$$T = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}} \quad s_1^2 = \frac{1}{n_1 - 1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}_1)^2 \quad s_2^2 = \frac{1}{n_2 - 1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}_2)^2 \quad (16)$$

SPSS berechnet die Irrtumswahrscheinlichkeit P mit welcher sich der t-Wert ergibt. Ist der Unterschied zwischen den beiden Mittelwerten der getesteten Versuchsgröße in der Grundgesamtheit gleich Null, liegt die Nullhypothese vor. Geringe Wahrscheinlichkeiten deuten darauf hin, dass die Nullhypothese abzulehnen ist. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgt auf Grundlage des 5 %-Signifikanzniveaus [225].

8.3 Untersuchung biostabiler Polymer-Glaukomstents mit biodegradierbarem Local-Drug-Delivery System *in vivo*

Die Identifikation eines optimalen Polymers und eines optimalen Pharmakons für ein LDD-System erfolgt auf Grundlage einer tierexperimentellen *in vivo* Studie mit insgesamt 24 Kaninchen vom Tierstamm New Zealand White (Charles River Laboratories Inc., USA) [213]. Untersucht werden vereinfachte Glaukomstents bestehend aus einem Silikonschlauch (Silastic Rx-50 Medical Grade Tubing, Dow Corning Corp., USA) ohne Ventil als Grundkörper sowie einem am distalen Glaukomstent-Ende angehängten LDD-System. Die verschiedenen LDD-Systeme basieren auf den biodegradierbaren Polymeren P(3HB) (Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung UFZ, Deutschland) und P(4HB) (Tepha Inc., USA) sowie den Pharmaka PTX (Cfm Oskar Tropitzsch e.K., Germany) und MMC (Sigma Aldrich Corp., USA) jeweils im Polymer/Pharmakon-Verhältnis 85/15 % (w/w). Aus verschiedenen Kombinationen des Glaukomstent-Grundkörpers mit LDD-Systemen resultieren acht Versuchsgruppen (Tab. 34). Die Versuchsgruppen 1 und 2 stellen Kontrollgruppen ohne LDD-System bzw. ohne Glaukomstent-Grundkörper dar [213].

Tab. 34: Versuchsgruppen für die tierexperimentelle Erprobung von Glaukomstents mit verschiedenen LDD-Systemen; nach [213]

Gruppe (n = 3)	1	2	3	4	5	6	7	8
Glaukomstent-Grundkörper	x	-	x	x	x	x	x	x
LDD-System	-	x	x	x	x	x	x	x
Polymer	-	P(4HB)	P(4HB)	P(3HB)	P(4HB)	P(3HB)	P(4HB)	P(3HB)
Pharmakon	-	PTX	-	-	MMC	MMC	PTX	PTX

Je Versuchstier wird ein Glaukomstent als Shunt zwischen der Vorderkammer des rechten Auges und dem Suprachoroidalraum implantiert. Das jeweils linke Auge bleibt unbehandelt und dient als Referenz. Die nichtinvasive IOD-Messung ergibt bei allen Tieren aller Versuchsgruppen im linken bzw. rechten Auge einen ähnlichen präoperativen IOD ($p_{os} = 12,9 \pm 1,7$ mmHg vs. $p_{od} = 12,7 \pm 1,7$ mmHg). Der postoperative IOD im linken Kontrollauge bleibt konstant auf diesem Niveau ($p_{os} = 12,0 \pm 2,0$ mmHg), weshalb jede Änderung der Druckdifferenz zwischen rechtem und linkem Auge auf den jeweiligen Eingriff am rechten Auge zurückzuführen ist. Die mittlere IOD-Differenz zwischen dem jeweils rechten und linken Auge ist in Abb. 80 für die acht Versuchsgruppen dargestellt [213].

Beim Vergleich des IOD im behandelten rechten Auge vor und nach dem Eingriff können folgende Aussagen getroffen werden: (i) es kommt zu keinem signifikanten IOD-Anstieg, (ii) die Implantation eines Glaukomstent-Grundkörpers ohne LDD-System (Gruppe 1) bzw. eines P(4HB)/PTX-LDD-Systems ohne Glaukomstent-Grundkörper (Gruppe 2) bewirkt keine dauerhafte signifikante IOD-Senkung, (iii) die Implantation eines Glaukomstent-Grundkörpers mit LDD-Systemen ohne Pharmaka (Gruppen 3 und 4) bewirkt keine dauerhafte signifikante IOD-Senkung und (iv) die Implantation eines Glaukomstent-Grundkörpers mit LDD-

Systemen mit Pharmaka (Gruppen 5 - 8) bewirkt eine dauerhafte signifikante IOD-Senkung von durchschnittlich 2,5 mmHg (Gruppe 5), 3,5 mmHg (Gruppe 6 und 7) sowie 2,3 mmHg (Gruppe 8). Die statistische Analyse zeigt keinen eindeutigen Einfluss des Polymermaterials (P(3HB) oder P(4HB)) und des Pharmakons (MMC oder PTX) [213].

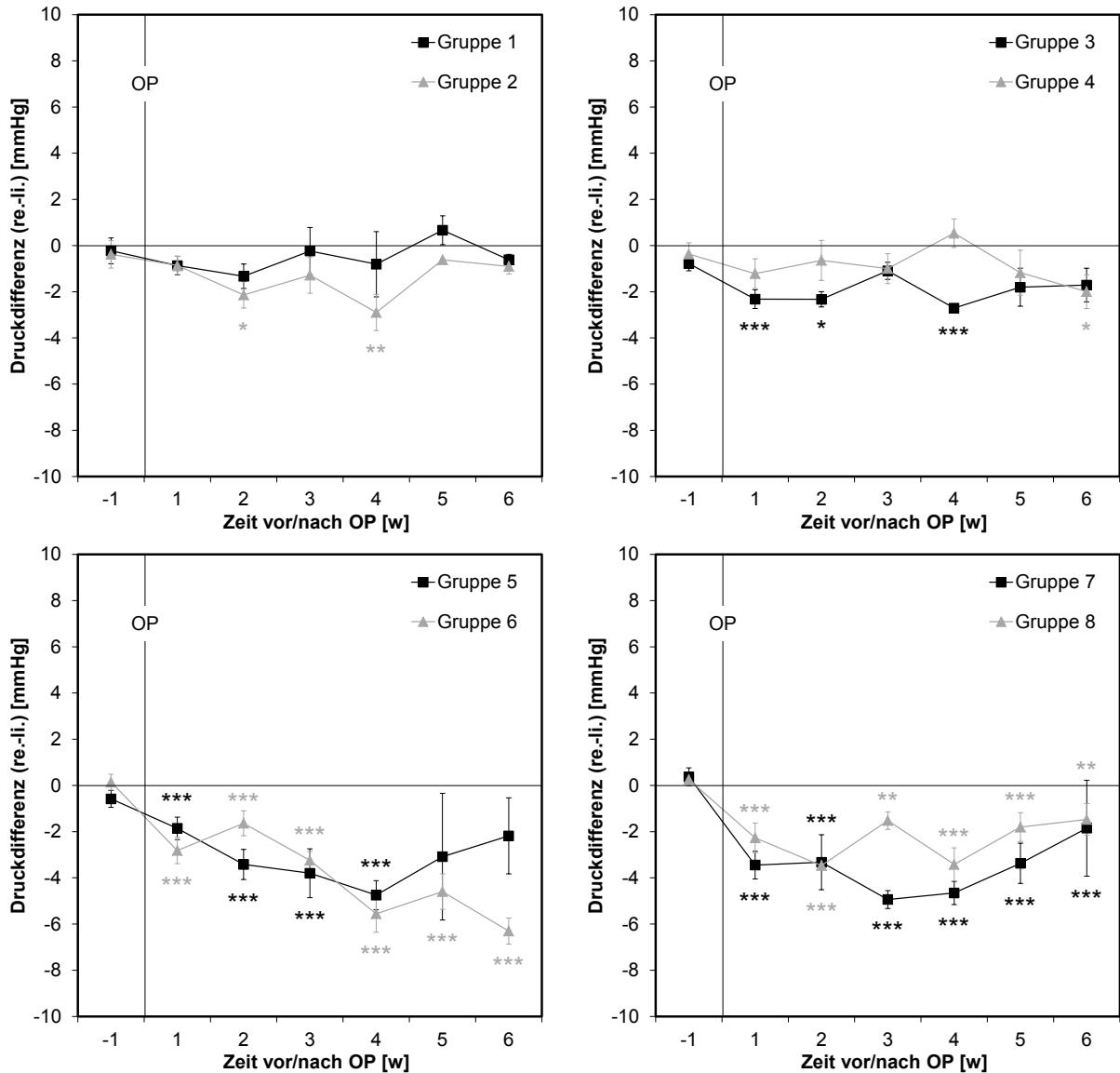


Abb. 80: Mittelwert und Messfehler der Druckdifferenz zwischen dem rechten und linken Auge über der Versuchszeit ($n = 3$ je Gruppe); Signifikanzniveau bezogen auf präoperativen IOD: $P \leq 0,05$ (*), $P \leq 0,01$ (**) und $P \leq 0,001$ (***); nach [213]

Nach Versuchsende erfolgt eine Enukleation der Bulbi. Die histologische Beurteilung der Gewebereaktion im Bereich der implantierten Glaukomstents erfolgt am Institut für Anatomie der Universität Rostock. Die histologischen Untersuchungen ermöglichen eine Darstellung der Glaukomstents ausgehend von der Vorderkammer (VK) über die Sklera (SKL) bis in den Suprachoroidalraum (SC) (Abb. 81). Im Bereich des Glaukomstent-Grundkörpers zeigt sich in allen Versuchsgruppen eine ähnliche leichte Fremdkörperreaktion, die durch eine Lymphozyteninfiltration gekennzeichnet ist (Abb. 81 c). Unabhängig vom verwendeten Polymer-

material und vom verwendeten Pharmakon zeigt sich in den Versuchsgruppen 5 - 8 eine lokale Schädigung der Retina im Bereich des LDD-Systems (Abb. 81 d) [213].

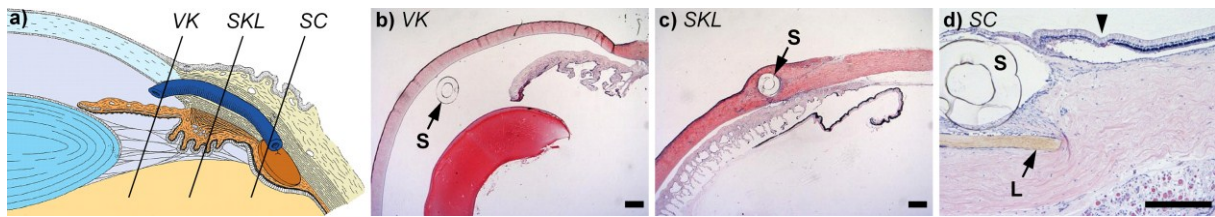


Abb. 81: Histologische Untersuchung enukleierter Bulbi mit Glaukomstents (S) mit LDD-System (L); **a)** Schema der Schnittebenen senkrecht zur Glaukomstent-Längsachse: am Beispiel von Gruppe 3 im Bereich der Vorderkammer (VK) **(b)** und der Sklera (SKL) **(c); d)** Schnittebene im Bereich des Suprachoroidalraumes (SC): lokale Schädigung der Retina (bis Pfeilkopf) beispielhaft dargestellt für P(3HB)/MMC LDD-System; Messbalken 500 µm; nach [213]

Auf Grundlage der durchgeführten Untersuchungen wird die Kombination aus P(4HB) und PTX als optimales LDD-System identifiziert. Dieses LDD-System ermöglicht im gesamten postoperativen Versuchszeitraum eine höchst signifikante IOD-Senkung um ca. 3,5 mmHg.

Ankopplung des LDD-Systems an den Glaukomstent durch Beschichtung

Die Etablierung einer Technologie zur Fertigung von Silikon-Glaukomstents mit einem verschlossenen proximalen Lumen und einem mikromechanischen Ventil mit der Wandstärke $t = 170 \mu\text{m}$ und der Ventil-Länge $l_V = 1300 \mu\text{m}$ im Einstrom- sowie einer P(4HB)/PTX LDD-Beschichtung im Ausstromgebiet wurde ausführlich in Kapitel 7.2.4 beschrieben. Eine abschließende Untersuchung der hergestellten Implantate erfolgt im Rahmen einer tierexperimentellen Studie mit insgesamt sechs Kaninchen vom Tierstamm New Zealand White (Charles River Laboratories Inc., USA) in Zusammenarbeit mit der Universitätsaugenklinik Rostock. Dabei werden zwei Versuchsgruppen ohne bzw. mit künstlich, mittels α -Chymotrypsin, induziertem Glaukom untersucht (Tab. 35).

Tab. 35: Versuchsgruppen für die tierexperimentelle Erprobung von Silikon-Glaukomstents mit verschlossenem proximalem Lumen, mikromechanischem Ventil und distaler LDD-Beschichtung

Gruppe (n = 3)	Versuchstiere	Glaukom-induktion	Implantat			
			Material	Verschlossenes proximales Lumen	Ventil	Beschichtung mit P(4HB)/PTX 85/15 %
1	Glau 66, 67 und 68	-	SIL	x	x	x
2	Glau 5, 6 und 9	α -Chymotrypsin	SIL	x	x	x

Je Versuchstier wird ein Glaukomstent als Verbindung zwischen der Vorderkammer des rechten Auges und dem Suprachoroidalraum implantiert. Das jeweils linke Auge bleibt unbehandelt und dient als Referenz. Die nichtinvasive IOD-Messung ergibt bei allen Tieren beider Versuchsgruppen im linken bzw. rechten Auge einen ähnlichen präoperativen IOD ($p_{os} = 12,2 \pm 0,4 \text{ mmHg}$ vs. $p_{od} = 11,8 \pm 0,7 \text{ mmHg}$). Der postoperative IOD im linken Kontrollauge bleibt sowohl nach der Glaukominduktion ($p_{os} = 12,9 \pm 0,8 \text{ mmHg}$) als auch nach

der Glaukomstent-Implantation ($p_{os} = 12,0 \pm 1,0$ mmHg) konstant auf diesem Niveau, weshalb jede Änderung der Druckdifferenz zwischen rechtem und linkem Auge auf den jeweiligen Eingriff am rechten Auge zurückzuführen ist. Die IOD-Differenz zwischen dem jeweils rechten und linken Auge in Abhängigkeit vom Versuchszeitpunkt ist in Abb. 82 beispielhaft für die Versuchstiere Glau 66 (Versuchsgruppe 1) und Glau 9 (Versuchsgruppe 2) dargestellt. Die daraus abgeleitete, je Versuchstier gemittelte IOD-Differenz zu den Versuchszeitpunkten präoperativ, nach Glaukominduktion und nach Glaukomstent-Implantation ist in Abb. 83 dargestellt.

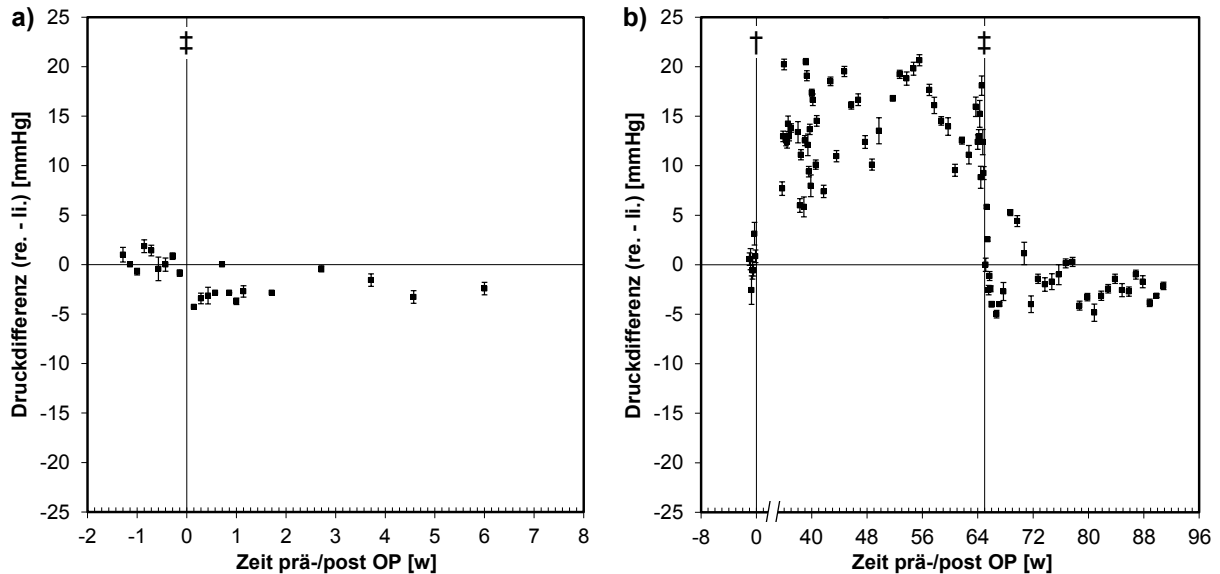


Abb. 82: Druckdifferenz zwischen dem rechten und linken Auge über der Versuchszeit am Beispiel des Versuchstieres Glau 66 der Versuchsgruppe 1 (a) und Glau 9 der Versuchsgruppe 2 (b); † Glaukominduktion; ‡ Glaukomstent-Implantation

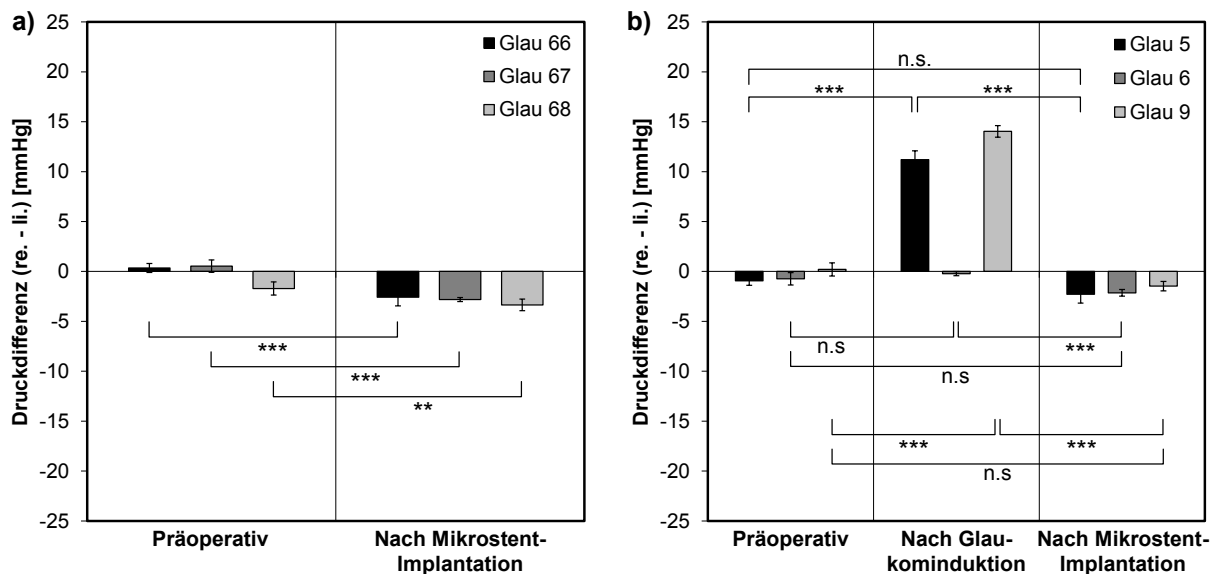


Abb. 83: Mittelwert der Druckdifferenz zwischen dem rechten und linken Auge bei den drei Versuchszeitpunkten präoperativ, nach Glaukominduktion und nach Glaukomstent-Implantation für die Versuchsgruppen 1 (a) und 2 (b); Signifikanzniveau bezogen auf präoperativen IOD: nicht signifikant (n.s.), $P \leq 0,05$ (*), $P \leq 0,01$ (**) und $P \leq 0,001$ (***)

Die Auswertung der IOD-Messungen zeigt bei zwei von drei Tieren der Versuchsgruppe 2 (Glau 5 und Glau 9) im rechten Auge eine dauerhafte, höchst signifikante Drucksteigerung um ca. 12,6 mmHg nach der Glaukominduktion. Glau 6 als das dritte Tier der Versuchsgruppe zeigt keine signifikante Drucksteigerung nach der Glaukominduktion. Nach der Glaukomstent-Implantation wird der IOD im behandelten rechten Auge wie folgt beeinflusst: (i) es kommt bei keinem Versuchstier zu einer Hypotonie ($\text{IOD} \leq 6 \text{ mmHg}$), (ii) bei den Tieren der Versuchsgruppe 1 kommt es zu einer dauerhaften, sehr bzw. höchst signifikanten IOD-Senkung um $2,9 \pm 0,4 \text{ mmHg}$, (iii) bei dem Versuchstier der Versuchsgruppe 2, bei dem die Glaukominduktion zu keiner IOD-Erhöhung führte (Glau 6), kommt es zu einer dauerhaften, höchst signifikanten IOD-Senkung um ca. 2,1 mmHg und (iii) bei den Versuchstieren der Versuchsgruppe 2, bei denen die Glaukominduktion zu einer IOD-Erhöhung führte (Glau 5 und Glau 9), kommt es zu einer dauerhaften höchst signifikanten IOD-Senkung um ca. 14,5 mmHg.

Die durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen zeigen einen dauerhaften drucksenkenden Effekt der implantierten Silikon-Glaukomstents sowohl bei Versuchstieren ohne als auch bei Versuchstieren mit künstlich induziertem Glaukom. Augen mit einem implantierten Silikon-Glaukomstent weisen einen um 2 bis 3 mmHg kleineren IOD im Vergleich zu den jeweils unbehandelten Referenzaugen auf. Eine Hypotonie ist bei keinem Versuchstier zu beobachten.

8.4 Untersuchung biodegradierbarer Polymer-Glaukomstents *in vivo*

Die Etablierung einer Technologie zur Fertigung biodegradierbarer Polymer-Glaukomstents wurde ausführlich in Kapitel 7.3.3 beschrieben. Im Rahmen einer tierexperimentellen Studie mit insgesamt sechs Kaninchen vom Tierstamm New Zealand White (Charles River Laboratories Inc., USA) erfolgt in Zusammenarbeit mit der Universitätsaugenklinik Rostock die Untersuchung zweier Versuchsgruppen. In Versuchsgruppe 1 werden Glaukomstents bestehend aus einem Grundkörper, einem Fixierungselement und einem verschlossenen proximalen Einstromlumen implantiert (Abb. 84, Tab. 36). Da die Glaukomstents kein mikromechanisches Ventil aufweisen, ist keine Drainage möglich. Versuchsgruppe 1 stellt somit eine Kontrollgruppe dar, die Rückschlüsse über die korrekte Implantation der Glaukomstents, d.h. insbesondere in Bezug auf evtl. auftretende Leckströme entlang des Implantat-Grundkörpers, ermöglicht. Glaukomstents der Versuchsgruppe 2 weisen zusätzlich jeweils ein mikromechanisches Ventil auf und dienen zur Untersuchung der eigentlichen Drainagewirkung (Abb. 84, Tab. 36).

Je Versuchstier wird ein Glaukomstent als Shunt zwischen der Vorderkammer des rechten Auges und dem intrakonalen Orbitafettgewebe implantiert. Das jeweils linke Auge bleibt un-

behandelt und dient als Referenz. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden die Versuchsdaten bis zum aktuellen Versuchszeitpunkt von ca. 22 Monaten (Versuchsgruppe 1) bzw. 17 Monaten (Versuchsgruppe 2) postoperativ berücksichtigt. Aufgrund von Ausfällen einzelner Versuchstiere, die unabhängiger von der Glaukomstent-Implantation sind, beträgt der postoperative Versuchszeitraum für die Versuchsgruppen 1 und 2 durchschnittlich 13 ± 11 Monate und 12 ± 8 Monate (jeweils $n = 3$).

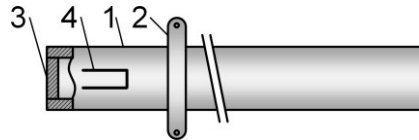


Abb. 84: Schematische Darstellung eines biodegradierbaren Glaukomstents der Versuchsgruppe 2, bestehend aus einem Grundkörper (1), einem Fixierungselement (2), einem verschlossenen proximalen Einstromlumen (3) sowie einem mikromechanischen Ventil (4)

Tab. 36: Versuchsgruppen für die tierexperimentelle Erprobung biodegradierbarer Polymer-Glaukomstents

Gruppe ($n = 3$)	Versuchstiere	Implantat			
		Grundkörper	Fixierungselement	Verschlossenes proximales Einstromlumen	Mikromechanisches Ventil
1	Glau 103, 105 und 116	x	x	x	-
2	Glau 117, 119 und 120	x	x	x	x

Die nichtinvasive IOD-Messung ergibt bei allen Tieren beider Versuchsgruppen im linken bzw. rechten Auge einen ähnlichen präoperativen IOD ($p_{os} = 11,7 \pm 1,7$ mmHg vs. $p_{od} = 11,9 \pm 1,7$ mmHg). Der postoperative IOD im linken Kontrollauge bleibt nach der Glaukomstent-Implantation ($p_{os} = 11,3 \pm 1,8$ mmHg) konstant auf diesem Niveau, weshalb jede Änderung der Druckdifferenz zwischen rechtem und linkem Auge auf den jeweiligen Eingriff am rechten Auge zurückzuführen ist. Die IOD-Differenz zwischen dem jeweils rechten und linken Auge in Abhängigkeit vom Versuchszeitpunkt ist in Abb. 85 beispielhaft für die Versuchstiere Glau 116 (Versuchsgruppe 1) und Glau 120 (Versuchsgruppe 2) dargestellt. Unabhängig vom Versuchszeitpunkt bleibt der IOD im behandelten rechten Auge auf dem präoperativen Niveau: $p_{od} = 11,0 \pm 2,2$ mmHg (Versuchsgruppe 1) und $p_{od} = 10,3 \pm 1,5$ mmHg (Versuchsgruppe 2). Eine Hypotonie kann folglich ausgeschlossen werden. Die Degradation bzw. der Bruch des Glaukomstents erfolgen *in vivo* in einem Zeitraum von 9 bis 11 Monaten postoperativ. In diesem Zeitraum zeigt das verwendete Polymermaterial auch *in vitro* erste makroskopische Anzeichen einer Degradation bzw. Fragmentierung. Ein Einfluss der Degradation bzw. des Bruches auf den IOD ist nicht erkennbar. Die durchgeführten IOD-Messungen sowie die monatliche Begutachtung und Fotodokumentation der behandelten Augen belegen die Sicherheit der verwendeten biodegradierbaren Glaukomstents. Als einzige beobachtete Komplikation tritt vereinzelt ein Kontakt des Glaukomstents mit der Kornea in Verbindung mit einer Vaskularisierung und Trübung in Erscheinung.

Monatlich erfolgt eine Untersuchung der Versuchstiere mittels OPT. Dabei wird jeweils nach einer initialen Erhöhung des IOD auf durchschnittlich 40 mmHg die IOD-Normalisierung minütlich über einen Zeitraum von acht Minuten nichtinvasiv gemessen.

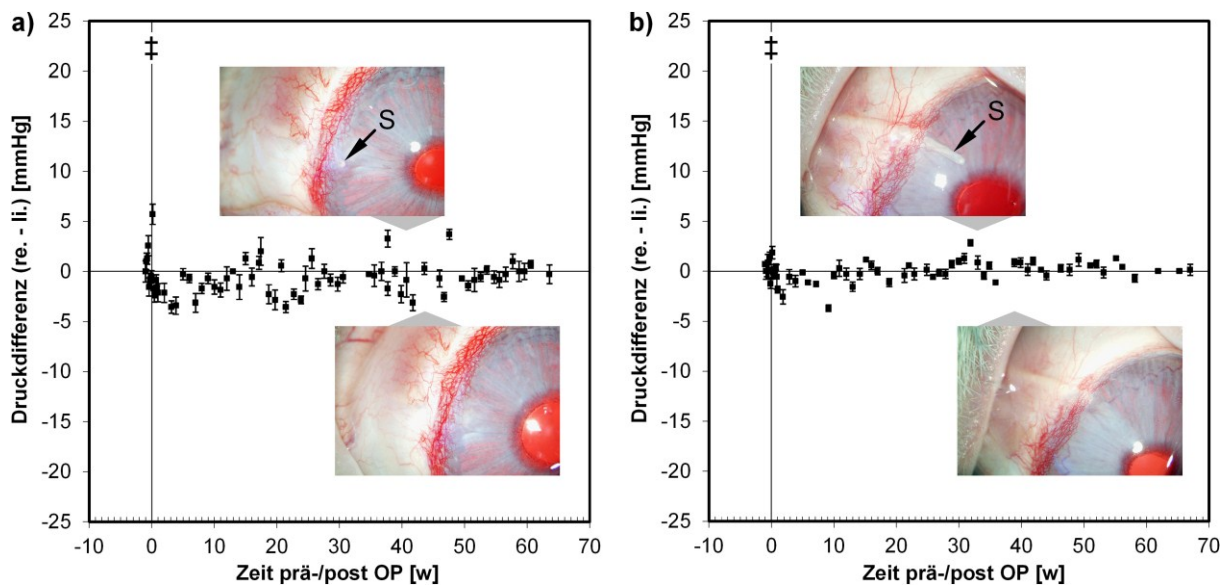


Abb. 85: Druckdifferenz zwischen dem rechten und linken Auge über der Versuchszeit am Beispiel des Versuchstieres Glau 116 der Versuchsgruppe 1 **(a)** und Glau 120 der Versuchsgruppe 2 **(b)**; ‡ Glaukomstent-Implantation; Fotodokumentation belegt Degradation bzw. Bruch des Glaukomstents (S) nach ca. 11 Monaten **(a)** bzw. 9 Monaten **(b)**

Unter Berücksichtigung aller postoperativen OPT-Messungen aller Versuchstiere der Versuchsgruppe 1 zeigt sich kein signifikanter Unterschied (t-Test, $P = 0,62$) zwischen der Geschwindigkeit der Drucksenkung im behandelten rechten Auge im Vergleich zum unbehandelten linken Kontrollauge: $-1,60 \pm 0,56 \text{ mmHg min}^{-1}$ vs. $-1,68 \pm 0,72 \text{ mmHg min}^{-1}$ ($n = 36$). Im Vergleich hierzu existiert in Versuchsgruppe 2 ein signifikanter Unterschied (t-Test, $P = 0,02$) zwischen der Geschwindigkeit der Drucksenkung im behandelten rechten Auge im Vergleich zum unbehandelten linken Kontrollauge: $-2,09 \pm 0,88 \text{ mmHg min}^{-1}$ vs. $-1,65 \pm 0,56 \text{ mmHg min}^{-1}$ ($n = 34$). Die jeweils resultierenden Differenzen der Geschwindigkeit der Drucksenkung im linken und rechten Auge zwischen den Versuchsgruppen 1 und 2 unterscheiden sich ebenfalls signifikant (Abb. 86). Aus den OPT-Untersuchungen kann geschlussfolgert werden, dass in Versuchsgruppe 1 keine zusätzliche Drainage durch den Glaukomstent bzw. in Form von Leckströmen entlang des Glaukomstent-Grundkörpers erfolgt. Die mittels OPT nachgewiesene schnellere IOD-Senkung in den behandelten Augen der Versuchsgruppe 2 belegt hingegen den zusätzlichen drucksenkenden Effekt der Glaukomstents mit Ventil, der wahrscheinlich auf einer zusätzlichen Kammerwasserdrainage durch das Implantat beruht.

Die Degradation bzw. der Bruch eines Glaukomstents tritt bei jeweils einem Versuchstier der Versuchsgruppe 1 (Glau 116) und der Versuchsgruppe 2 (Glau 120) auf. Der Unterschied zwischen der mittels OPT gemessenen Geschwindigkeit der Drucksenkung im jeweils be-

handelten rechten Auge von Glau 116 sowie Glau 120 vor und nach Degradation bzw. Bruch ist nicht signifikant: $-1,89 \pm 0,32 \text{ mmHg min}^{-1}$ ($n = 9$) vs. $-1,98 \pm 0,46 \text{ mmHg min}^{-1}$ ($n = 6$) (t-Test, $P = 0,68$) sowie $-2,13 \pm 0,96 \text{ mmHg min}^{-1}$ ($n = 8$) vs. $-3,00 \pm 0,86 \text{ mmHg min}^{-1}$ ($n = 8$) (t-Test, $P = 0,08$).

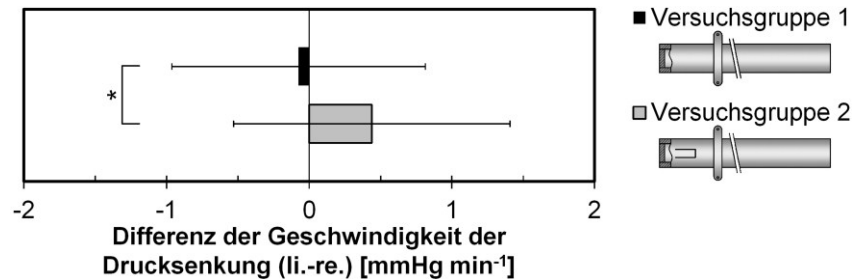


Abb. 86: Mittelwert der Differenz der Geschwindigkeit der Drucksenkung zwischen dem linken und rechten Auge der Versuchsgruppen 1 bzw. 2 ($n = 36$ bzw. $n = 34$ Einzelmessungen) nach Implantation jeweils eines biodegradierbaren Glaukomstents; $P = 0,02$ (*)

In zukünftigen Untersuchungen mit größerem Stichprobenumfang sind die im Rahmen der vorliegenden Arbeit beschriebenen, ersten Anhaltspunkte für den Funktionsnachweis, d.h. für die Effektivität biodegradierbarer Glaukomstents *in vivo* zu validieren.

Erprobung eines LDD-Systems – Pharmakonfreisetzung und Gewebereaktion *in vivo*

Zur Identifikation eines optimalen LDD-Systems erfolgt die Beurteilung der Pharmakonfreisetzung und der Gewebereaktion *in vivo*. Am Institut für Anatomie der Universität Rostock erfolgt hierzu die Etablierung eines Ratten-Tiermodells, in dem unbeschichtete und mit antibiotischen Pharmaka beschichtete Glaukomstent-Prüfkörper von 10 mm Länge in das subkutane Fettgewebe implantiert werden. Die Verweildauer der Prüfkörper *in vivo* beträgt eine Woche, zwei Wochen, einen Monat, drei Monate und sechs Monate (jeweils $n = 6$). Nach Erreichen der jeweiligen Verweildauer werden die Prüfkörper explantiert und zur Bestimmung der Freisetzungskinetik ($n = 4$), welche sich aus der Differenz der initialen und der verbliebenen inkorporierten Pharmakonmasse ergibt, mittels HPLC untersucht. Die jeweils verbleibenden Explantate inklusive des sie umgebenden Fettgewebes werden am Institut für Anatomie der Universität Rostock histologisch untersucht.

Über einen Zeitraum von einem Monat erfolgt eine kontinuierliche Freisetzung von $96 \pm 2 \%$ ($n = 4$) des Pharmakons PTX *in vivo*. Nach drei Monaten Implantationszeit ist in den Explantaten kein messbarer PTX-Gehalt vorhanden ($n = 4$). Bei den mit dem Pharmakon CAPE beschichteten Prüfkörpern ist in den Explantaten bereits nach einem Monat Implantationszeit kein messbarer CAPE-Gehalt vorhanden ($n = 4$) (Abb. 87 a).

Die histologische Untersuchung zeigt die Bildung einer fibrotischen Kapsel um die Glaukomstent-Prüfkörper der Kontrollgruppe ohne LDD-Beschichtung sowie bei Glaukomstent-Prüfkörpern mit CAPE- bzw. PTX-haltigen LDD-Beschichtungen nach sechs Monaten *in vivo* (Abb. 87 b). PTX verlangsamt die Bildung der fibrotischen Kapsel. In der Implantatperipherie zeigen sich jedoch Nebenwirkungen des Pharmakons in Form von morphologischen Veränderungen bzw. Schädigungen.

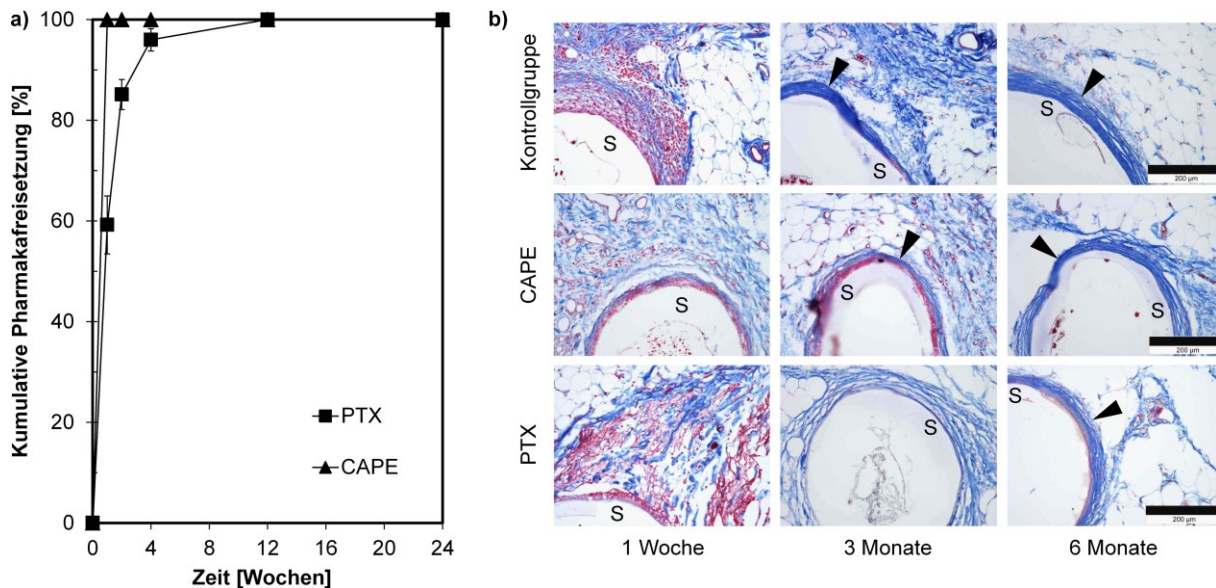


Abb. 87: **a)** Kumulative Pharmakonfreisetzung aus Prüfkörpern mit PTX bzw. CAPE LDD-Beschichtung *in vivo* über Zeitraum von 6 Monaten ($n = 4$); **b)** Histologische Untersuchung explantierter, quer-geschnittener Glaukomstent-Prüfkörper (S) zeigt Bildung fibrotischer Kapsel (Pfeilspitzen) in den drei Gruppen; Azan-Färbung; Messbalken: 200 µm; nach [226]

Die beschriebene Methodik ist sehr gut zur Identifikation eines optimalen LDD-Systems für GDI geeignet, wenn auch die untersuchten Pharmaka CAPE und PTX keine langfristige Inhibition der Fibrose ermöglichen. In zukünftigen Arbeiten sollte die Entwicklung entsprechender LDD-Systeme, die eine Pharmakonfreisetzung über einen längeren Zeitraum ermöglichen, thematisiert werden. Weiterhin wird die *in vivo* Untersuchung selektiv antifibrotischer Pharmaka wie PFD potentiell einen Beitrag zur Entwicklung von Drug-Eluting-Glaukomstents mit einer optimierten Langzeitfunktionalität leisten.

9 Zusammenfassung und Ausblick

Als eine Erkrankung vornehmlich älterer Menschen über 60 Jahren stellt das Glaukom weltweit die häufigste Ursache irreversibler Erblindungen dar [1]. Unter Berücksichtigung der demografischen Entwicklung wird die Anzahl der Patienten bis in das Jahr 2020 weltweit auf 80 Millionen ansteigen [3]. Die Indikation für chirurgische Therapieverfahren ist bei ca. 20 % der Glaukompatienten im Verlauf ihrer Krankengeschichte gegeben [5]. In diesem Zusammenhang erfolgt zunehmend die Verwendung alloplastischer GDI, wohingegen die konventionelle chirurgische Trabekulektomie abnehmende Fallzahlen aufweist [12–15]. Dieser Trend ist nicht zuletzt auf die positiven Ergebnisse aktueller klinischer Studien wie der TVT-Studie zurückzuführen. Die Bedeutung von GDI zur primären chirurgischen Versorgung von Glaukompatienten wird zukünftig zunehmen [11, 16].

Infolge der Entwicklung des Molteno® GDI haben sich seit 1969 auf dem Markt verschiedene kommerzielle GDI etabliert. Diese können unter Berücksichtigung des Implantatdesigns in klassische Schlauch-Platte-GDI wie z.B. Molteno® (Molteno Ophthalmic Limited, Neuseeland) oder Ahmed™ (New World Medical Inc., USA) und in neue z.T. minimalinvasiv implantierbare Mikroimplantate wie z.B. iStent® (Glaukos Corp., USA) oder CyPass® Micro-Stent (Transcend Medical, Inc., USA) unterschieden werden [17, 68, 71, 76]. Eine im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführte Literaturrecherche klinischer Studien zeigt eine ca. 80 %ige Erfolgsrate von GDI ein Jahr postoperativ. Im weiteren Behandlungsverlauf wird i.d.R. eine jährliche Ausfallrate von ca. 10 % dokumentiert. Als Hauptgründe für das Scheitern der implantatbasierten Therapie sind eine inadäquate IOD-Senkung z.B. durch die fibrosebedingte Abkapselung des Implantates sowie schwerwiegende Komplikationen wie die Hypotonie, die Abhebung der Choroidea oder der Retina, Implantat-Dislokationen oder -Erosionen zu nennen.

Unter Berücksichtigung in klinischen Studien beschriebener Komplikationen aktueller GDI sowie der Anatomie des Auges und der entsprechenden physiologischen Druckverhältnisse [41, 48, 49, 51] werden im Rahmen der vorliegenden Arbeit Entwicklungsanforderungen an ein ideales GDI abgeleitet. In diesem Zusammenhang werden die Notwendigkeit einer adaptiven Regulierung der Kammerwasserdrainage zur Einstellung eines definierten intraokularen Zieldruckes bei gleichzeitiger Inhibition einer Hypotonie sowie eine Biofunktionalisierung zur Inhibition der Fibrose und zur Sicherstellung einer langfristig ungehinderten Drainage als entscheidende Entwicklungsanforderungen identifiziert. Die Biokompatibilität und die Sterilisierbarkeit stellen Beispiele weiterer grundlegender Anforderungen dar.

Als Grundlage für die Entwicklung eines neuartigen Glaukomstents dienen im Rahmen dieser Arbeit verschiedene biostabile und biodegradierbare Polymere. Alternativ hierzu wird

auch der im Bereich vaskulärer Stents akzeptierte Werkstoff NiTi verwendet. Aufgrund der vorteilhaften mechanischen Werkstoffkennwerte, d.h. im Speziellen eines niedrigen Elastizitätsmoduls und einer hohen Bruchdehnung, erweisen sich insbesondere die biostabilen Polymere Silikon und Polyurethan sowie der Polymerblend der biodegradierbaren Polymere P(4HB) und at.P(3HB) im Verhältnis 50/50 % (w/w) als favorabel.

Die Fertigung von Glaukomstents basiert im Wesentlichen auf Tauchverfahren zur Grundkörper-Herstellung, auf dem durch das LZH durchgeführten fs-Laserschneiden zur Herstellung mikromechanischer Ventile, auf Sprühbeschichtungsverfahren für LDD-Systeme sowie auf Electrospinning-Verfahren zur Herstellung eines biodegradierbaren Strömungswiderstandes, der als Alternative zu Ventilmechanismen dient.

Die technische Realisierung des von Schmidt *et al.* [186] beschriebenen mikromechanischen Ventils für einen Glaukomstent stellt einen Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit dar. Das Ventil-Design erfolgt mit Hilfe von FEA mittels ABAQUS (Simulia, Dessault Systèmes, USA) und FSI-Analysen mittels ANSYS (Ansys Inc., USA). Grundlegende Untersuchungen mit relevanten Kontinuums- sowie Fluidelementen belegen ein gutes Konvergenzverhalten der numerischen Lösungen für einfache Standardprobleme der Struktur- bzw. Fluidmechanik mit bekannter strenger Lösung. Sowohl die FE- als auch die FSI-Analyse sind potentiell zur exakten Dimensionierung eines mikromechanischen Ventils geeignet.

Als experimentelle Methode zur Charakterisierung von GDI wird ein an die *in vivo* Situation sowie den amerikanischen Standard ANSI Z80.27-2014 angelehnter Prüfstand entwickelt, der eine Messung des Volumenstromes im Bereich von 0 bis 2000 $\mu\text{l min}^{-1}$ in Abhängigkeit von Druckdifferenzen zwischen 0 und 50 mmHg ermöglicht [152]. Der entwickelte Prüfstand unterscheidet sich damit grundlegend von bisher beschriebenen Apparaturen, die auf einer Vorgabe des Volumenstromes z.B. mittels Spritzenpumpe und einer entsprechenden Messung der resultierenden Druckdifferenz über dem GDI basieren [46, 79–81, 193]. Eine Validierung des entwickelten Prüfstandes anhand einer definierten Rohrströmung durch Glaskapillaren zeigt eine geringe Abweichung des gemessenen Volumenstromes vom theoretischen Wert von ca. 8 % [195]. Um zusätzlich eine qualitative Beurteilung der Strömung im Bereich eines mikromechanischen Ventils an einem Glaukomstent zu ermöglichen, wird ein am Lehrstuhl für Strömungsmechanik der Universität Rostock vorhandener μ -PIV-Prüfstand adaptiert [197].

Die beschriebenen Methoden werden im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgreich zur Entwicklung verschiedener mikromechanischer Ventile aus NiTi, Silikon, Polyurethan sowie dem teilkristallinen, thermoplastischen Polymermaterial P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w) angewendet. Es wird gezeigt, dass durch die Anpassung geometrischer Parameter des Ventils eine gezielte Einstellung eines gewünschten Öffnungsdruckes sowie eine Beeinflussung der Druckdifferenz-Volumenstrom-Charakteristik möglich sind [184, 195, 199, 212]. Durch

Variation des Ventil-Designs ist mittels FEA eine zielgenaue Anpassung des Ventil-Öffnungsdruckes für die untersuchten NiTi- und Polymer-Glaukomstents möglich. Die Fertigung von NiTi-Glaukomstents wird aufgrund der komplexen und aufwendig herzustellenden Ventilstruktur nicht weiter verfolgt. Polymerbasierte Glaukomstents hingegen werden im Rahmen der Arbeit realisiert und experimentell charakterisiert. Die Übereinstimmung zwischen numerischen und experimentellen Ergebnissen ist grundsätzlich gut. Am Beispiel eines Silikon-Glaukomstents mit mikromechanischem Ventil wird erfolgreich ein FSI-Modell etabliert, das in zukünftigen Design-Parameterstudien neben der reinen Information bzgl. des Ventil-Öffnungsdruckes zur Gewinnung zusätzlicher Informationen bzgl. dessen strömungsmechanischer Eigenschaften, insbesondere der Druckdifferenz-Volumenstrom-Charakteristik, beitragen kann. Eine Validierung der angewandten experimentellen und numerischen Methoden mittels μ -PIV erfolgt ebenfalls beispielhaft für einen Silikon-Glaukomstent mit mikromechanischem Ventil [197]. Der mittels FE- bzw. FSI-Analyse sowie der experimentell mit Hilfe des GDP aus Druckdifferenz-Volumenstrom-Kennlinien ermittelte Ventil-Öffnungsdruck wird durch Untersuchungen mittels μ -PIV bestätigt. Die angewandten Methoden sind folglich zur Entwicklung von Drainageimplantaten zur Glaukomtherapie geeignet. Des Weiteren ermöglicht die im Rahmen der Arbeit etablierte Prüftechnik, im Speziellen der GDP, eine Untersuchung strömungsmechanischer Eigenschaften kommerzieller GDI, wie beispielhaft anhand der Implantate Molteno® 3, Ahmed™ FP7, iStent® sowie EX-PRESS® R-200 gezeigt wird.

Während ein Ventilmechanismus eines GDI in der unmittelbaren postoperativen Phase der Hypotonie entgegenwirkt, stellt dieser mit der zunehmenden Ausbildung einer fibrovaskulären Filterkissenwand ca. zwei Monate nach der Implantation u.U. einen unnötigen, zusätzlichen Strömungswiderstand dar [80]. Als einen Ansatz zur Kombination des Vorteils eines GDI mit Ventil mit dem Vorteil einer langfristig größeren IOD-Senkung eines GDI ohne Ventil wird im Rahmen der Arbeit ein Konzept eines biostabilen Glaukomstents mit einem temporären Strömungswiderstand vorgestellt und in Form erster Prototypen realisiert. Der temporäre Strömungswiderstand in Form einer biodegradierbaren, semipermeablen Membran aus dem Polymer P(4HB) wird mit Hilfe des Electrospinnings hergestellt. *In vitro* ergibt sich ein Strömungswiderstand der hergestellten Glaukomstent-Prototypen mit biodegradierbarer, semipermeabler Membran, der zur Realisierung physiologischer Strömungsverhältnisse im Auge geeignet ist. Eine durchgeführte *in vitro* Degradationsstudie lässt die Degradation der biodegradierbaren, semipermeablen Membran zwischen drei und sechs Monaten nach der Implantation und einen langfristig positiven Effekt auf die IOD-Senkung *in vivo* erwarten. Ein vollständig biodegradierbares Implantat stellt einen hierzu vergleichbaren, regenerativen Ansatz zur Glaukomtherapie dar. Nach einer zeitlich begrenzten Phase der durch ein mikromechanisches Ventil kontrollierten Kammerwasserdrainage soll entsprechend des innovativen Ansatzes eine kontrollierte Degradation des Implantat-Grundkörpers erfolgen und ein Abflusskanal aus ortsständigem Gewebe zurückbleiben. Dadurch wird eine dauerhafte Drainage

nage bzw. IOD-Senkung angestrebt, wobei langfristige Probleme biostabiler GDI wie z.B. die Erosion keine Rolle spielen. Eine entsprechende Fertigungs- und Prüftechnologie für biodegradierbare Glaukomstents, basierend auf dem Polymerblend P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w), wird im Rahmen der Arbeit aufgebaut. Eine *in vitro* Degradationsstudie zeigt einen Molekulargewichtsabbau von ca. 82 % innerhalb von 14 Monaten, einhergehend mit einer makroskopischen Rissbildung und Fragmentierung entsprechender Probekörper ab acht Monaten Degradationszeit. Eine Stützung des Gewebes in der initialen Phase der Wundheilung sowie eine Inhibition der postoperativen Hypotonie mittels mikromechanischen Ventils sind somit sichergestellt.

Neben der technischen Realisierung der verschiedenen Mechanismen zur Inhibition der postoperativen Hypotonie stellt die Entwicklung einer Biofunktionalisierung für GDI, die der Fibrose als einer Haupt-Limitation von GDI entgegenwirkt, einen weiteren Schwerpunkt der Arbeit dar [35]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden verschiedene Biofunktionalisierungen in Form von LDD-Systemen bzw. LDD-Beschichtungen z.B. basierend auf dem Pharmakon PTX entwickelt und *in vitro* erprobt. Zusätzliche *in vivo* Untersuchungen im Tiermodell Kaninchen zeigen einen positiven Effekt des Pharmakons auf die IOD-Senkung, jedoch auch Nebenwirkungen z.B. in Form einer lokalen Schädigung der Retina [213]. Die beobachteten Nebenwirkungen sowie die im Ratten-Tiermodell beobachtete, lediglich verlangsamte, nicht jedoch aufgehaltene Fibrose verdeutlichen die Notwendigkeit zur zukünftigen Untersuchung potentiell selektiv antifibrotischer Pharmaka wie PFD sowie neuer LDD-Systeme, die eine Pharmakonfreisetzung über einen längeren Zeitraum ermöglichen [226].

Die Oberflächenmorphologie der im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelten Glaukomstents ist vergleichbar mit kommerziellen GDI. Speziell die Oberflächenrauigkeit und die Oberflächenenergie, die einen entscheidenden Einfluss auf die Adhäsion humaner Fibroblasten *in vivo* und damit auf den langfristigen Therapieerfolg ausüben, werden untersucht [180, 182]. Der Nachteil der im Vergleich zu kommerziellen GDI größeren Oberflächenenergie von NiTi sowie von biodegradierbarem Polymermaterial wie P(4HB)/at.P(3HB)-Blends, die im Verdacht steht, mit einer erhöhten Fibroseneigung einherzugehen, kann potentiell durch die Anwendung von LDD-Systemen ausgeglichen werden.

Die Sterilisation stellt einen zwingend erforderlichen Prozessschritt am Ende der Fertigung von Implantaten dar. Neben der Etablierung von Fertigungsprozessen für die verschiedenen vorgestellten Glaukomstent-Konzepte, erfolgt die Untersuchung des Einflusses verschiedener Sterilisationsverfahren auf die mechanischen, thermischen und physikochemischen Eigenschaften des entsprechenden Glaukomstent-Materials sowie auf die Pharmakonfreisetzungseigenschaften einer beispielhaften LDD-Beschichtung. Infolge der Sterilisation mittels Ethylenoxid sowie der konventionellen und gekühlten β -Sterilisation kommt es zu einem Molekulargewichtsabbau sowie einer mehr oder weniger stark ausgeprägten, durch eine verrin-

gerte Zugfestigkeit und eine verringerte Bruchdehnung bzw. auch durch einen zunehmenden Kristallinitätsgrad gekennzeichneten Versprödung des Polymermaterials. *In vitro* zeigt sich eine beschleunigte Pharmakonfreisetzung aus mittels β -Strahlen sterilisierten LDD-Systemen im Vergleich zur Kontrollgruppe bzw. zur Sterilisation mittels Ethylenoxid. Als favorables Verfahren wird i. Allg. die Sterilisation mittels Ethylenoxid herausgearbeitet.

Die vorgestellten Glaukomstent-Konzepte bzw. deren Funktionalisierungen gehen über den Stand der Technik aktuell kommerziell verfügbarer GDI hinaus. Unter Berücksichtigung im Rahmen der Arbeit definierter Bewertungskriterien erscheint insbesondere der biostabile Silikon-Glaukomstent vielversprechend. In einer tierexperimentellen Erprobung mit sechs Kaninchen werden die Sicherheit und Effektivität dieser Silikon-Glaukomstents bezogen auf die IOD-Senkung in einem Versuchszeitraum von bis zu einem halben Jahr nach Implantation nachgewiesen. Unabhängig davon, dass der im Rahmen der Arbeit entwickelte, vollständig biodegradierbare Glaukomstent Limitationen z.B. in Bezug auf die Biegesteifigkeit oder die minimalinvasive Implantierbarkeit aufweist, stellt dieser doch einen ambitionierten Ansatz mit hohem Potential zur Verbesserung der implantatbasierten Glaukomtherapie dar. Eine tierexperimentelle Erprobung mit sechs Kaninchen zeigt die Sicherheit und erste Anhaltspunkte für eine Effektivität der IOD-Senkung im betrachteten Versuchszeitraum. Aussagen bzgl. der Auswirkungen der Glaukomstent-Degradation auf den IOD hingegen können bisher nicht mit Sicherheit getroffen werden.

Durch eine Weiterentwicklung und eine anschließende Überführung der vorgestellten Implantat-Konzepte bzw. vielversprechender Kombinationen verschiedener vorgestellter Funktionalisierungen in eine klinische Anwendung kann potentiell zur Entwicklung einer neuen GDI-Generation mit verbesserten Eigenschaften im Vergleich zu etablierten, kommerziellen GDI beigetragen werden. Neben der Verbesserung struktur- und strömungsmechanischer Eigenschaften sind in diesem Zusammenhang zukünftig insbesondere auch Fragestellungen bzgl. der Biofunktionalisierung und eines zur minimalinvasiven Implantation (MIGS) geeigneten Designs zu thematisieren. Kommerzielle biofunktionalisierte Drug-Eluting-GDI sind derzeit nicht verfügbar. Eine nur geringe Anzahl der bisher bekannten GDI ist MIGS-kompatibel:

- iStent® / iStent® supra (Glaukos Corp., USA)
- CyPass® Micro-Stent (Transcend Medical, Inc., USA)
- XEN® Gel Stent (AqueSys, Inc., USA)
- Hydrus™ Microstent (Ivantis, Inc., USA).

Die *ab interno* Implantation ohne mikrochirurgischen Eingriff am Äußeren des Auges stellt aufgrund der minimierten Traumainduktion mit hoher Wahrscheinlichkeit die Zukunft der implantatbasierten Glaukomtherapie dar. Eine Anwendung des MIGS-Konzeptes auf die im Rahmen der Arbeit vorgestellten Glaukomstent-Konzepte stellt daher einen Schwerpunkt zukünftiger Forschungs- und Entwicklungsarbeiten dar.

Literaturverzeichnis

- [1] Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004;82(11)844–851.
- [2] Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(2)238–242.
- [3] Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3)262–267.
- [4] Statistische Ämter des Bundes und der Länder. Demografischer Wandel in Deutschland. Heft 1, Bevölkerungs- und Haushaltsentwicklung im Bund und in den Ländern. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. 2011.
- [5] Thieme H. Current status of epibulbar anti-glaucoma drainage devices in glaucoma surgery. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(40)659–664.
- [6] Kanski JJ. *Klinische Ophthalmologie - Lehrbuch und Atlas*, 6. aktualisierte und erweiterte Auflage. Elsevier, Urban & Fischer, München, Jena. 2008.
- [7] Quigley HA. Glaucoma. *Lancet.* 2011;377(9774)1367–1377.
- [8] Grehn F. *Augenheilkunde*, 31. Auflage. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. 2012.
- [9] Hommer A. Stellenwert der Kombinationstherapie in der medikamentösen Glaukombehandlung. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2013;230(2)133–140.
- [10] Best U, Domack H, Schmidt V. Augendrucksenkung nach selektiver Lasertrabekuloplastik (SLT) mit zwei unterschiedlichen Lasersystemen und nach Argonlasertrabekuloplastik (ALT)–Eine kontrollierte prospektive klinische Studie an 284 Augen. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2007;224(3)173–179.
- [11] Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL. Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(5)789-803.e2.
- [12] Minckler DS, Vedula SS, Li TJ, Mathew MC, Ayyala RS, Francis BA. Aqueous shunts for glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(2)CD004918.
- [13] Ramulu PY, Corcoran KJ, Corcoran SL, Robin AL. Utilization of various glaucoma surgeries and procedures in Medicare beneficiaries from 1995 to 2004. *Ophthalmology.* 2007;114(12)2265–2270.
- [14] Buys YM, Austin PC, Campbell RJ. Effect of physician remuneration fees on glaucoma procedure rates in Canada. *J Glaucoma.* 2011;20(9)548–552.
- [15] Medicare Australia. Medicare Item Reports. http://www.medicareaustralia.gov.au/statistics/mbs_item.shtml. 2014. abgerufen am 26.2.2014.
- [16] Nguyen QH. Primary surgical management refractory glaucoma: tubes as initial surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009;20(2)122–125.
- [17] Lim KS, Allan BD, Lloyd AW, Muir A, Khaw PT. Glaucoma drainage devices; past, present, and future. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(9)1083–1089.
- [18] Schwartz KS, Lee RK, Gedde SJ. Glaucoma drainage implants: a critical comparison of types. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17(2)181–189.
- [19] Dietlein TS, Jordan J, Lueke C, Krieglstein GK. Modern concepts in antiglaucomatous implant surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(12)1653–1664.
- [20] Reinthal EK, Rohrbach JM, Grisanti S. Glaucoma drainage implants. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2010;227(1)49–55.

- [21] Saheb H, Ahmed IIK. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(2)96–104.
- [22] Valimaki J, Tuulonen A, Airaksinen PJ. Outcome of Molteno implantation surgery in refractory glaucoma and the effect of total and partial tube ligation on the success rate. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76(2)213–219.
- [23] Valimaki J. Surgical management of glaucoma with Molteno3 implant. *J Glaucoma*. 2012;21(1)7–11.
- [24] Siegner SW, Netland PA, Urban RC, Jr, Williams AS, Richards DW, Latina MA, Brandt JD. Clinical experience with the Baerveldt glaucoma drainage implant. *Ophthalmology*. 1995;102(9)1298–1307.
- [25] Rolim de Moura C, Fraser-Bell S, Stout A, Labree L, Nilfors M, Varma R. Experience with the baerveldt glaucoma implant in the management of pediatric glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(5)847–854.
- [26] Christakis PG, Tsai JC, Kalenak JW, Zurakowski D, Cantor LB, Kammer JA, Ahmed IIK. The Ahmed versus Baerveldt study: three-year treatment outcomes. *Ophthalmology*. 2013;120(11)2232–2240.
- [27] Huang MC, Netland PA, Coleman AL, Siegner SW, Moster MR, Hill RA. Intermediate-term clinical experience with the Ahmed Glaucoma Valve implant. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(1)27–33.
- [28] Ayyala RS, Zurakowski D, Monshizadeh R, Hong C, Richards D, Layden WE, Hutchinson BT, Bellows AR. Comparison of double-plate Molteno and Ahmed glaucoma valve in patients with advanced uncontrolled glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2002;33(2)94–101.
- [29] Taglia DP, Perkins TW, Gangnon R, Heatley GA, Kaufman PL. Comparison of the Ahmed Glaucoma Valve, the Krupin Eye Valve with Disk, and the double-plate Molteno implant. *J Glaucoma*. 2002;11(4)347–353.
- [30] Syed HM, Law SK, Nam SH, Li G, Caprioli J, Coleman A. Baerveldt-350 implant versus Ahmed valve for refractory glaucoma: a case-controlled comparison. *J Glaucoma*. 2004;13(1)38–45.
- [31] Nassiri N, Kamali G, Rahnavardi M, Mohammadi B, Nassiri S, Rahmani L, Nassiri N. Ahmed glaucoma valve and single-plate Molteno implants in treatment of refractory glaucoma: a comparative study. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(6)893–902.
- [32] Budenz DL, Barton K, Feuer WJ, Schiffman J, Costa VP, Godfrey DG, Buys YM. Treatment outcomes in the Ahmed Baerveldt Comparison Study after 1 year of follow-up. *Ophthalmology*. 2011;118(3)443–452.
- [33] Barton K, Feuer WJ, Budenz DL, Schiffman J, Costa VP, Godfrey DG, Buys YM. Three-year Treatment Outcomes in the Ahmed Baerveldt Comparison Study. *Ophthalmology*. 2014;121(8)1547-57.e1.
- [34] Christakis PG, Kalenak JW, Zurakowski D, Tsai JC, Kammer JA, Harasymowycz PJ, Ahmed IIK. The Ahmed Versus Baerveldt study: one-year treatment outcomes. *Ophthalmology*. 2011;118(11)2180–2189.
- [35] Lockwood A, Brocchini S, Khaw PT. New developments in the pharmacological modulation of wound healing after glaucoma filtration surgery. *Current Opinion in Pharmacology*. 2013;13(1)65–71.
- [36] Kiremitci-Gumusderelioglu M, Gokce M, Akata RF. A novel MMC-loaded pHEMA drainage device for the treatment of glaucoma: in vitro and in vivo studies. *J Biomater Sci Polym Ed*. 1996;7(10)857–869.
- [37] Jacob JT, Lacour OJ, Burgoyne CF. Slow release of the antimetabolite 5-fluorouracil (5-FU) from modified Baerveldt glaucoma drains to prolong drain function. *Biomaterials*. 2001;22(24)3329–3335.
- [38] Sahiner N. Creation of a Drug-Coated Glaucoma Drainage Device Using Polymer Technology In Vitro and In Vivo Studies. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(4)448.
- [39] Ponnusamy T, Yu H, John VT, Ayyala RS, Blake DA. A Novel Antiproliferative Drug Coating for Glaucoma Drainage Devices. *J Glaucoma*. 2013;23(8)526–534.
- [40] Anderhuber F, Streicher J, Pera F. Waldeyer - Anatomie des Menschen. De Gruyter, Berlin. 2012.

- [41] Collins R, Van der Werff TJ. Mathematical models of the dynamics of the human eye. Lecture notes in biomathematics, Band 34. Springer-Verlag, Berlin, New York. 1980.
- [42] Leske MC. Open-Angle Glaucoma—An Epidemiologic Overview. *Ophthalmic Epidemiol.* 2007;14(4)166–172.
- [43] Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, Heijl A. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology.* 2007;114(2)205–209.
- [44] Lang GK. Augenheilkunde, 4. überarbeitete Auflage. Thieme, Stuttgart u.a. 2008.
- [45] De Berardinis E, Tieri O, Polzella A, Iuglio N. The chemical composition of the human aqueous humour in normal and pathological conditions. *Exp Eye Res.* 1965;4(3)179–186.
- [46] Bae B, Kee H, Kim S, Lee Y, Sim T, Kim Y, Park K. In vitro experiment of the pressure regulating valve for a glaucoma implant. *J Micromech Microeng.* 2003;13(5)613–619.
- [47] van Alphen G. On emmetropia and ametropia. *Opt Acta (Lond).* 1961;142(Suppl)1–92.
- [48] Emi K, Pederson JE, Toris CB. Hydrostatic pressure of the suprachoroidal space. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30(2)233–238.
- [49] Simonsz HJ, Harting F, de Waal BJ, Verbeeten BW. Sideways displacement and curved path of recti eye muscles. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(1)124–128.
- [50] Johnson MC, Kamm RD. The role of Schlemm's canal in aqueous outflow from the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983;24(3)320–325.
- [51] Weigelin E, Lohlein H. Blutdruckmessungen an den episkleralen Gefäßen des Auges bei kreislaufgesunden Personen. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol.* 1952;153(3-4)202–213.
- [52] Chen K, Rowley AP, Weiland JD, Humayun MS. Elastic properties of human posterior eye. *J Biomed Mater Res A.* 2014;102(6)2001–2007.
- [53] Chen K, Weiland JD. Mechanical properties of orbital fat and its encapsulating connective tissue. *Journal of biomechanical engineering.* 2011;133(6)64505.
- [54] Friedman DS, Quigley HA, Gelb L, Tan J, Margolis J, Shah SN, Kim EE, Zimmerman T, Hahn SR. Using pharmacy claims data to study adherence to glaucoma medications: methodology and findings of the Glaucoma Adherence and Persistency Study (GAPS). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(11)5052–5057.
- [55] Lavik E, Kuehn MH, Kwon YH. Novel drug delivery systems for glaucoma. *Eye (Lond).* 2011;25(5)578–586.
- [56] Rolim de Moura C, Paranhos A, Wormald R. Laser trabeculoplasty for open angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4)CD003919.
- [57] Gracner T, Falez M, Gracner B, Pahor D. Long-term follow-up of selective laser trabeculoplasty in primary open-angle glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2006;223(9)743–747.
- [58] Dietlein TS, Hermann MM, Jordan JF. The medical and surgical treatment of glaucoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(37)597–605.
- [59] Grüner Star (Glaukom): Therapie. http://www.apotheken-umschau.de/Gruener-Star/Gruener-Star-Glaukom-Therapie-des-Glaukoms-11422_5.html. abgerufen am 27.9.2013.
- [60] National Eye Institute (USA). Glaucoma: What You Should Know. <http://www.nei.nih.gov/health/glaucoma/webglau.pdf>. abgerufen am 27.9.2013.
- [61] Edmunds B, Thompson JR, Salmon JF, Wormald RP. The National Survey of Trabeculectomy. III. Early and late complications. *Eye (Lond).* 2002;16(3)297–303.
- [62] Klink T, Matlach J, Grehn F. Nicht penetrierende Glaukomchirurgie. *Ophthalmologe.* 2012;109(8)807–815.
- [63] Molteno AC, Van Rooyen MM, Bartholomew RS. Implants for draining neovascular glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1977;61(2)120–125.
- [64] Thieme H. Newest developments and assessment of epibulbar glaucoma drainage implants. *Ophthalmologe.* 2013;110(8)712–713.

- [65] Statistisches Bundesamt. Gesundheit - Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung. Wiesbaden. 2013.
- [66] Rollett M, Moreau M. Le drainage au crin de la chambre anterieure contre l'hypertonie de la douleur. *Rev Gen Ophthalol.* 1907(26)289–292.
- [67] Zorab A. The reduction of tension in chronic glaucoma. *Ophthalmoscope.* 1912(10)258–261.
- [68] Molteno AC. New implant for drainage in glaucoma. Animal trial. *Br J Ophthalmol.* 1969;53(3)161–168.
- [69] Nyska A, Glovinsky Y, Belkin M, Epstein Y. Biocompatibility of the Ex-PRESS miniature glaucoma drainage implant. *J Glaucoma.* 2003;12(3)275–280.
- [70] SOLX, Inc. Gold Shunt History. <http://www.solx.com/content/history>. abgerufen am 20.2.2014.
- [71] Spiegel D, Kobuch K. Trabecular meshwork bypass tube shunt: initial case series. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(11)1228–1231.
- [72] Spiegel D, Wetzel W, Haffner DS, Hill RA. Initial clinical experience with the trabecular microbypass stent in patients with glaucoma. *Adv Ther.* 2007;24(1)161–170.
- [73] Minckler DS, Hill RA. Use of novel devices for control of intraocular pressure. *Exp Eye Res.* 2009;88(4)792–798.
- [74] U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first glaucoma stent for use with cataract surgery. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm309667.htm>. 2012. abgerufen am 20.2.2014.
- [75] Camras LJ, Yuan F, Fan S, Samuelson TW, Ahmed IK, Schieber AT, Toris CB. A novel Schlemm's Canal scaffold increases outflow facility in a human anterior segment perfusion model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(10)6115–6121.
- [76] Hoeh H, Ahmed IK, Grisanti S, Grisanti S, Grabner G, Nguyen QH, Rau M, Yoo S, Ianchulev T. Early postoperative safety and surgical outcomes after implantation of a suprachoroidal microstent for the treatment of open-angle glaucoma concomitant with cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(3)431–437.
- [77] Katz LJ. Tube Shunts for Refractory Glaucomas. <http://www.oculist.net/downat0502/prof/ebook/duanes/pages/v6/v6c017.html>. 2006. abgerufen am 31.3.2014.
- [78] Hille K, Hille A, Ruprecht KW. Drainage systems in glaucoma surgery. *Ophthalmologe.* 2002;99(12)902–916.
- [79] Prata JA, Jr, Mermoud A, LaBree L, Minckler DS. In vitro and in vivo flow characteristics of glaucoma drainage implants. *Ophthalmology.* 1995;102(6)894–904.
- [80] Pan T, Stay MS, Barocas VH, Brown JD, Ziaie B. Modeling and characterization of a valved glaucoma drainage device with implications for enhanced therapeutic efficacy. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2005;52(5)948–951.
- [81] Francis BA, Cortes A, Chen J, Alvarado JA. Characteristics of glaucoma drainage implants during dynamic and steady-state flow conditions. *Ophthalmology.* 1998;105(9)1708–1714.
- [82] Krupin eye valve with disk for filtration surgery. The Krupin Eye Valve Filtering Surgery Study Group. *Ophthalmology.* 1994;101(4)651–658.
- [83] Molteno ACB, Whittaker KW, Bevin TH, Herbison P. Otago Glaucoma Surgery Outcome Study: long term results of cataract extraction combined with Molteno implant insertion or trabeculectomy in primary glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(1)32–35.
- [84] Molteno AC, van Biljon G, Ancker E. Two-stage insertion of glaucoma drainage implants. *Trans Ophthalmol Soc N Z.* 1979;31)17–26.
- [85] New World Medical, Inc. Surgical Procedure. The Ahmed Glaucoma Valve. http://www.ahmedvalve.com/images/pdf/Flyers/surgical_procedure.pdf. 2011. abgerufen am 1.4.2014.
- [86] Wilson MR, Mendis U, Smith SD, Paliwal A. Ahmed glaucoma valve implant vs trabeculectomy in the surgical treatment of glaucoma: a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(3)267–273.

- [87] Wilson MR, Mendis U, Paliwal A, Haynatzka V. Long-term follow-up of primary glaucoma surgery with Ahmed glaucoma valve implant versus trabeculectomy. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(3)464–470.
- [88] Heuer DK, Lloyd MA, Abrams DA, Baerveldt G, Minckler DS, Lee MB, Martone JF. Which is better? One or two? A randomized clinical trial of single-plate versus double-plate Molteno implantation for glaucomas in aphakia and pseudophakia. *Ophthalmology.* 1992;99(10)1512–1519.
- [89] Mermoud A, Salmon JF, Alexander P, Straker C, Murray AD. Molteno tube implantation for neovascular glaucoma. Long-term results and factors influencing the outcome. *Ophthalmology.* 1993;100(6)897–902.
- [90] Broadway DC, Iester M, Schulzer M, Douglas GR. Survival analysis for success of Molteno tube implants. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(6)689–695.
- [91] Leong JK, McCluskey P, Lightman S, Towler HMA. Outcome of graft free Molteno tube insertion. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(4)501–505.
- [92] Woodcock MGL, Richards JC, Murray ADN. The last 11 years of Molteno implantation at the University of Cape Town. Refining our indications and surgical technique. *Eye (Lond).* 2008;22(1)18–25.
- [93] Vuori M. Molteno aqueous shunt as a primary surgical intervention for uveitic glaucoma: long-term results. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(1)33–36.
- [94] Freedman J, Bhandari R. Supra-tenon capsule placement of original Molteno vs Molteno 3 tube implants in black patients with refractory glaucoma: a single-surgeon experience. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(8)993–997.
- [95] Valimaki JO, Ylilehto AA. Molteno3 implantation as primary glaucoma surgery. *J Ophthalmol.* 2014;2014)167564.
- [96] Fellenbaum PS, Almeida AR, Minckler DS, Sidoti PA, Baerveldt G, Heuer DK. Krupin disk implantation for complicated glaucomas. *Ophthalmology.* 1994;101(7)1178–1182.
- [97] Mastropasqua L, Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppari E. Long-term results of Krupin-Denver valve implants in filtering surgery for neovascular glaucoma. *Ophthalmologica.* 1996;210(4)203–206.
- [98] Lloyd MA, Baerveldt G, Fellenbaum PS, Sidoti PA, Minckler DS, Martone JF, LaBree L, Heuer DK. Intermediate-term results of a randomized clinical trial of the 350- versus the 500-mm² Baerveldt implant. *Ophthalmology.* 1994;101(8)1456-63; discussion 1463-4.
- [99] WuDunn D, Phan AT, Cantor LB, Lind JT, Cortes A, Wu B. Clinical experience with the Baerveldt 250-mm² Glaucoma Implant. *Ophthalmology.* 2006;113(5)766–772.
- [100] Coleman AL, Hill R, Wilson MR, Choplin N, Kotas-Neumann R, Tam M, Bacharach J, Panek WC. Initial clinical experience with the Ahmed Glaucoma Valve implant. *Am J Ophthalmol.* 1995;120(1)23–31.
- [101] Ayyala RS, Zurakowski D, Smith JA, Monshizadeh R, Netland PA, Richards DW, Layden WE. A clinical study of the Ahmed glaucoma valve implant in advanced glaucoma. *Ophthalmology.* 1998;105(10)1968–1976.
- [102] Topouzis F, Coleman AL, Choplin N, Bethlehem MM, Hill R, Yu F, Panek WC, Wilson MR. Follow-up of the original cohort with the Ahmed glaucoma valve implant. *Am J Ophthalmol.* 1999;128(2)198–204.
- [103] Djodeyre MR, Peralta Calvo J, Abelairas Gomez J. Clinical evaluation and risk factors of time to failure of Ahmed Glaucoma Valve implant in pediatric patients. *Ophthalmology.* 2001;108(3)614–620.
- [104] Hinkle DM, Zurakowski D, Ayyala RS. A comparison of the polypropylene plate Ahmed glaucoma valve to the silicone plate Ahmed glaucoma flexible valve. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17(5)696–701.
- [105] Tran DH, Souza C, Ang MJ, Loman J, Law SK, Coleman AL, Caprioli J. Comparison of long-term surgical success of Ahmed Valve implant versus trabeculectomy in open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(11)1504–1509.

- [106] Wishart PK, Choudhary A, Wong D. Ahmed glaucoma valves in refractory glaucoma: a 7-year audit. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(9)1174–1179.
- [107] Condon GP, Moster MR. Minimizing the invasiveness of traditional trabeculectomy surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(8)1307–1312.
- [108] Lewis RA. Ab interno approach to the subconjunctival space using a collagen glaucoma stent. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(8)1301–1306.
- [109] Lankaranian D, Razeghinejad MR, Prasad A, Fakhraie G, Freitas DJ, Ichhpujani P, Moster MR. Intermediate-term results of the Ex-PRESS miniature glaucoma implant under a scleral flap in previously operated eyes. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2011;39(5)421–428.
- [110] Rouse JM, Sarkisian SR, Jr. Mini-drainage devices: the Ex-PRESS Mini-Glaucoma Device. *Dev Ophthalmol*. 2012;50(90)90–95.
- [111] Estermann S, Yuttitham K, Chen JA, Lee O, Stamper RL. Comparative in vitro flow study of 3 different Ex-PRESS miniature glaucoma device models. *J Glaucoma*. 2013;22(3)209–214.
- [112] Melamed S, Ben Simon, Guy J, Goldenfeld M, Simon G. Efficacy and safety of gold micro shunt implantation to the supraciliary space in patients with glaucoma: a pilot study. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(3)264–269.
- [113] SOLX, Inc. http://www.solx.com/solx_goldShunt.htm. abgerufen am 20.5.2010.
- [114] Traverso CE, de Feo F, Messas-Kaplan A, Denis P, Levartovsky S, Sellem E, Badala F, Zagorski Z, Bron A, Gandolfi S, Belkin M. Long term effect on IOP of a stainless steel glaucoma drainage implant (Ex-PRESS) in combined surgery with phacoemulsification. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(4)425–429.
- [115] Craven ER, Katz LJ, Wells JM, Giamporcaro JE. Cataract surgery with trabecular micro-bypass stent implantation in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma and cataract: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(8)1339–1345.
- [116] Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM, Duh Y, Giamporcaro JE. Randomized evaluation of the trabecular micro-bypass stent with phacoemulsification in patients with glaucoma and cataract. *Ophthalmology*. 2011;118(3)459–467.
- [117] Hoh H, Grisanti S, Rau M, Ianchulev S. Two-year clinical experience with the CyPass micro-stent: safety and surgical outcomes of a novel supraciliary micro-stent. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2014;231(4)377–381.
- [118] Saheb H, Ianchulev T, Ahmed IIK. Optical coherence tomography of the suprachoroid after CyPass Micro-Stent implantation for the treatment of open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(1)19–23.
- [119] Dahan E, Carmichael TR. Implantation of a miniature glaucoma device under a scleral flap. *J Glaucoma*. 2005;14(2)98–102.
- [120] Grisanti S, Margolina E, Hoeh H, Rau M, Erb C, Kersten-Gomez I, Dick HB. Supraciliary microstent for open-angle glaucoma: clinical results of a prospective multicenter study. *Ophthalmologie*. 2014;111(6)548–552.
- [121] Maris PJ, Jr, Ishida K, Netland PA. Comparison of trabeculectomy with Ex-PRESS miniature glaucoma device implanted under scleral flap. *J Glaucoma*. 2007;16(1)14–19.
- [122] de Jong LA. The Ex-PRESS glaucoma shunt versus trabeculectomy in open-angle glaucoma: a prospective randomized study. *Adv Ther*. 2009;26(3)336–345.
- [123] Good TJ, Kahook MY. Assessment of bleb morphologic features and postoperative outcomes after Ex-PRESS drainage device implantation versus trabeculectomy. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(3)507–13.e1.
- [124] Wagschal LD, Trope GE, Jinapriya D, Jin Y, Buys YM. Prospective Randomized Study Comparing Ex-PRESS to Trabeculectomy: 1-Year Results. *J Glaucoma*. 2013.
- [125] Netland PA, Sarkisian SR, Jr, Moster MR, Ahmed IIK, Condon G, Salim S, Sherwood MB, Siegfried CJ. Randomized, prospective, comparative trial of EX-PRESS glaucoma filtration device versus trabeculectomy (XVT study). *Am J Ophthalmol*. 2014;157(2)433–440.e3.
- [126] Moisseiev E, Zunz E, Tzur R, Kurtz S, Shemesh G. Standard Trabeculectomy and Ex-PRESS Miniature Glaucoma Shunt: A Comparative Study and Literature Review. *J Glaucoma*. 2014.

- [127] Kanner EM, Netland PA, Sarkisian SR, Jr, Du H. Ex-PRESS miniature glaucoma device implanted under a scleral flap alone or combined with phacoemulsification cataract surgery. *J Glaucoma*. 2009;18(6)488–491.
- [128] de Feo F, Bagnis A, Bricola G, Scotto R, Traverso CE. Efficacy and safety of a steel drainage device implanted under a scleral flap. *Can J Ophthalmol*. 2009;44(4)457–462.
- [129] Salim S, Du H, Boonyaleephan S, Wan J. Surgical outcomes of the Ex-PRESS glaucoma filtration device in African American and white glaucoma patients. *Clin Ophthalmol*. 2012;6)955–962.
- [130] Seider MI, Rofagha S, Lin SC, Stamper RL. Resident-performed Ex-PRESS shunt implantation versus trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2012;21(7)469–474.
- [131] Figus M, Lazzeri S, Fogagnolo P, Iester M, Martinelli P, Nardi M. Supraciliary shunt in refractory glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(11)1537–1541.
- [132] Hueber A, Roters S, Jordan JF, Konen W. Retrospective analysis of the success and safety of Gold Micro Shunt Implantation in glaucoma. *BMC Ophthalmol*. 2013;13(1)35.
- [133] Arriola-Villalobos P, Martinez-de-la-Casa JM, Diaz-Valle D, Fernandez-Perez C, Garcia-Sanchez J, Garcia-Feijoo J. Combined iStent trabecular micro-bypass stent implantation and phacoemulsification for coexistent open-angle glaucoma and cataract: a long-term study. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(5)645–649.
- [134] Arriola-Villalobos P, Martinez-de-la-Casa JM, Diaz-Valle D, Garcia-Vidal SE, Fernandez-Perez C, Garcia-Sanchez J, Garcia-Feijoo J. Mid-term evaluation of the new Glaukos iStent with phacoemulsification in coexistent open-angle glaucoma or ocular hypertension and cataract. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(10)1250–1255.
- [135] Voskanyan L, Garcia-Feijoo J, Belda JI, Fea A, Junemann A, Baudouin C. Prospective, unmasked evaluation of the iStent(R) inject system for open-angle glaucoma: synergy trial. *Adv Ther*. 2014;31(2)189–201.
- [136] Fea AM, Belda JI, Rekas M, Junemann A, Chang L, Pablo L, Voskanyan L, Katz LJ. Prospective unmasked randomized evaluation of the iStent inject ((R)) versus two ocular hypotensive agents in patients with primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2014;(8)875–882.
- [137] Cantor L, Burgoyne J, Sanders S, Bhavnani V, Hoop J, Brizendine E. The effect of mitomycin C on Molteno implant surgery: a 1-year randomized, masked, prospective study. *J Glaucoma*. 1998;7(4)240–246.
- [138] Costa VP, Azuara-Blanco A, Netland PA, Lesk MR, Arcieri ES. Efficacy and safety of adjunctive mitomycin C during Ahmed Glaucoma Valve implantation: a prospective randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2004;111(6)1071–1076.
- [139] Lee D, Shin DH, Birt CM, Kim C, Kupin TH, Olivier MM, Khatana AK, Reed SY. The effect of adjunctive mitomycin C in Molteno implant surgery. *Ophthalmology*. 1997;104(12)2126–2135.
- [140] Tribble JR, Brown DB. Occlusive ligature and standardized fenestration of a Baerveldt tube with and without antimetabolites for early postoperative intraocular pressure control. *Ophthalmology*. 1998;105(12)2243–2250.
- [141] Kurnaz E, Kubaloglu A, Yilmaz Y, Koytak A, Ozerturk Y. The effect of adjunctive Mitomycin C in Ahmed glaucoma valve implantation. *Eur J Ophthalmol*. 2005;15(1)27–31.
- [142] Nguyen QH. Avoiding and managing complications of glaucoma drainage implants. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15(2)147–150.
- [143] Sherwood MB, Smith MF. Prevention of early hypotony associated with Molteno implants by a new occluding stent technique. *Ophthalmology*. 1993;100(1)85–90.
- [144] Maleki T, Chitnis G, Park JH, Cantor LB, Ziaie B. Biodegradable microfabricated plug-filters for glaucoma drainage devices. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2012;59(6)1507–1513.
- [145] Löbner M, Sternberg K, Stachs O, Allemann R, Grabow N, Roock A, Kreiner CF, Streufert D, Neffe AT, Hanh BD, Lendlein A, Schmitz KP, Guthoff R. Polymers and drugs suitable for the development of a drug delivery drainage system in glaucoma surgery. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2011;97(2)388–395.
- [146] Wischke C, Neffe AT, Hanh BD, Kreiner CF, Sternberg K, Stachs O, Guthoff RF, Lendlein A. A multifunctional bilayered microstent as glaucoma drainage devices. *J Control Release*. 2013;172(3)1002–1010.

- [147] Tavakolian K, Kaminska B, Jafarabadi TM. Novel micromachined valved glaucoma drainage devices. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2006;(1)6364–6369.
- [148] Kara E, Kutlar AI. CFD analysis of the Ahmed Glaucoma Valve and design of an alternative device. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2010;13(6)655–662.
- [149] Moon S, Im S, An J, Park CJ, Kim HG, Park SW, Kim HI, Lee J. Selectively bonded polymeric glaucoma drainage device for reliable regulation of intraocular pressure. *Biomed Microdevices.* 2012;14(2)325–335.
- [150] Paschalis EI, Chodosh J, Sperling RA, Salvador-Culla B, Dohlman C. A novel implantable glaucoma valve using ferrofluid. *PLoS One.* 2013;8(6)e67404.
- [151] Pan T, Brown JD, Ziaie B. An artificial nano-drainage implant (ANDI) for glaucoma treatment. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2006;(1)3174–3177.
- [152] ANSI Z80.27-2014. Implantable Glaucoma Devices. 2014.
- [153] Duerig T, Pelton A, Stöckel D. An overview of nitinol medical applications. *Materials Science and Engineering: A.* 1999;(273-275)149–160.
- [154] Memry Corporation. Infoblatt No. 4 - Ausgewählte Eigenschaften von NiTi-Legierungen. http://www.memory-metalle.de/html/03_knowhow/PDF/MM_04_properties_d.pdf. abgerufen am 8.10.2013.
- [155] Wintermantel E, Ha S. *Medizintechnik - Life Science Engineering.* Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. 2009.
- [156] Stokes KB. Polyether Polyurethanes: Biostable or Not? *Journal of Biomaterials Applications.* 1988;3(2)228–259.
- [157] Dow Corning Corporation. Silastic RX-50 medical grade tubing. http://www.dowcorning.com/content/publishedlit/Tubing_Chart.pdf?popup=true. 2005. abgerufen am 7.10.2013.
- [158] NuSil Technology LLC. MED-4211 Silicone Elastomer Product Profile. <http://nusil.com/products/ProductProfiles/MED-4211/MED-4211P.pdf>. 2014. abgerufen am 13.3.2015.
- [159] Lubrizol Advanced Materials Inc. Technical Data Sheet Pellethane 2363-80AE TPU. <http://www.lubrizol.com/Medical/TDS/Pellethane-2363-80AE-Deutsch.pdf>. 2012. abgerufen am 7.10.2013.
- [160] MatWeb LLC. Lubrizol Pellethane 2363-80AE Thermoplastic Polyurethane Elastomer. <http://www.matweb.com/search/DataSheet.aspx?MatGUID=4eb6f5410874495fb45ea127aec4de92>. abgerufen am 7.10.2013.
- [161] Richardson K. Duralastic Anatomical Nasal Implants. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/K973573.pdf. 1997. abgerufen am 22.9.2014.
- [162] Gleria M, Jaeger RD. *Inorganic polymers.* Nova Science Publ, New York. 2007.
- [163] Lendlein A. Polymere als Implantatwerkstoffe. *Chemie in unserer Zeit.* 1999;33(5)279–295.
- [164] Burkersroda Fv, Schedl L, Göpferich A. Why degradable polymers undergo surface erosion or bulk erosion. *Biomaterials.* 2002;23(21)4221–4231.
- [165] Sternberg K. Funktionalisierte, degradierbare Polymerbeschichtungen zur lokalen Freisetzung von Wirkstoffen - Entwicklung und Charakterisierung von Drug-Eluting Stents für verschiedene medizinische Indikationen. Habilitation, Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik, Universität Rostock. 2008.
- [166] Martin DP, Williams SF. Medical applications of poly-4-hydroxybutyrate: a strong flexible absorbable biomaterial. *Biochemical Engineering Journal.* 2003;16(2)97–105.
- [167] Freier T, Kunze C, Nischan C, Kramer S, Sternberg K, Sass M, Hopt UT, Schmitz KP. In vitro and in vivo degradation studies for development of a biodegradable patch based on poly(3-hydroxybutyrate). *Biomaterials.* 2002;23(13)2649–2657.
- [168] Jedlinski Z, Kowalczyk M, Glowkowski W, Grobelny J, Szwarc M. Novel polymerization of β -butyrolactone initiated by potassium naphthalene in the presence of a crown ether or a cryptand. *Macromolecules.* 1991;24(2)349–352.
- [169] Hubbs J, Harrison M, Gedon S, Buchanan C, Gardner RM, Hoffmann D, White AW. Biodegradable poly(3-hydroxyalkanoate) compositions and blends. US 5625029A. 1997.

- [170] Van de Velde K, Kiekens P. Biopolymers: overview of several properties and consequences on their applications. *Polymer Testing*. 2002;21(4)433–442.
- [171] Craig DQM. A review of thermal methods used for the analysis of the crystal form, solution thermodynamics and glass transition behaviour of polyethylene glycols. *Pharmaceuticals and Thermal Analysis*. 1995;248(0)189–203.
- [172] Al-Nasassrah MA, Podczec F, Newton JM. The effect of an increase in chain length on the mechanical properties of polyethylene glycols. *Eur J Pharm Biopharm*. 1998;46(1)31–38.
- [173] Temenoff JS, Athanasiou KA, LeBaron RG, Mikos AG. Effect of poly(ethylene glycol) molecular weight on tensile and swelling properties of oligo(poly(ethylene glycol) fumarate) hydrogels for cartilage tissue engineering. *J Biomed Mater Res*. 2002;59(3)429–437.
- [174] Grellmann W, Seidler S. *Kunststoffprüfung*, 2. Auflage. Carl Hanser Verlag, München. 2011.
- [175] Schwarzl FR. *Polymermechanik - Struktur und mechanisches Verhalten von Polymeren*. Springer-Verlag, Berlin u.a. 1990.
- [176] Schmiedel H. *Handbuch der Kunststoffprüfung - Mit 52 Tabellen*. Carl Hanser Verlag, München u.a. 1992.
- [177] Ehrenstein GW. *Polymer-Werkstoffe - Struktur Eigenschaften Anwendung*, 3. Auflage. Carl Hanser Fachbuchverlag, München. 2011.
- [178] Mitomo H, Hsieh W, Nishiwaki K, Kasuya K, Doi Y. Poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate) produced by *Comamonas acidovorans*. *Polymer*. 2001;42(8)3455–3461.
- [179] Roland CM, Aronson CA. Crystallization of polydimethylsiloxane end-linked networks. *Polymer Bulletin*. 2000;45(4-5)439–445.
- [180] Priya CG, Sivakumar K, Pillai M, Krishnadas SR, Sriram RD, Muthukkaruppan V. Evaluation of surface free energy of Aurolab Aqueous Drainage Implant (AADI) and its influence on cell adhesion property, in comparison with Baerveldt Implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54: E-Abstract 4475.
- [181] Technische Universität Dresden, Professur für Makromolekulare Chemie. Wahlpraktikum MC für Bachelor Chemie - Oberflächencharakterisierung von Polymersystemen. http://tu-dresden.de/die_tu_dresden/fakultaeten/fakultaet_mathematik_und_naturwissenschaften/fachrichtung_chemie/mc/lehre/praktika/downloads/wp3/v7. 2014. abgerufen am 21.11.2014.
- [182] Choritz L, Koyanov K, Renieri G, Barton K, Pfeiffer N, Thieme H. Surface topographies of glaucoma drainage devices and their influence on human tenon fibroblast adhesion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(8)4047–4053.
- [183] Hentrich A. Herstellung von polymeren Stents als Drug-delivery-Systeme durch Tauchen aus der Polymerlösung. *Schriftenreihe Kunststoff-Forschung*, Band 63. Univ.-Verl. der TU, Berlin. 2005.
- [184] Siewert S, Schultze C, Schmidt W, Hinze U, Chichkov B, Wree A, Sternberg K, Allemann R, Guthoff R, Schmitz KP. Development of a micro-mechanical valve in a novel glaucoma implant. *Biomed Microdevices*. 2012;14(5)907–920.
- [185] Becher B. Entwicklung eines biodegradierbaren Koronarstentes auf der Basis von Poly-L-lactid: Laserstrahlschneiden von Polymeren mittels CO₂-Laser und Titan-Saphir-Laser. Dissertation, Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik, Universität Rostock. 2005.
- [186] Schmidt W, Sternberg K, Behrend D, Guthoff R, Schmitz KP. Augenimplantat. DE 102007004906A1. 2008.
- [187] Siewert S, Roock A, Schmidt W, Löbler M, Hinze U, Chichkov B, Guthoff R, Sternberg K, Schmitz KP. Development of a novel valved drug-eluting glaucoma implant for safe and durable reduction of intraocular pressure. *Biomed Tech*. 2012;57 (Suppl 1).
- [188] Stay MS, Pan T, Brown JD, Ziaie B, Barocas VH. Thin-film coupled fluid-solid analysis of flow through the Ahmed glaucoma drainage device. *J Biomech Eng*. 2005;127(5)776–781.
- [189] Gardiner BS, Smith DW, Coote M, Crowston JG. Computational modeling of fluid flow and intraocular pressure following glaucoma surgery. *PLoS One*. 2010;5(10).
- [190] Sassetti F, Guarnieri FA, Garelli L, Storti MA. Characterisation and simulation of an active microvalve for glaucoma. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2012;15(12)1273–1280.

- [191] Villamarin A, Roy S, Hasballa R, Vardoulis O, Reymond P, Stergiopoulos N. 3D simulation of the aqueous flow in the human eye. *Med Eng Phys.* 2012;34(10)1462–1470.
- [192] Röhr U. Numerische Methoden der Mechanik. Studienbuch, Universität Rostock, Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik. 2004.
- [193] Lim KS, Allan B, Khaw PT, Willis S, Lloyd AW, Muir A, Gard P, Faragher RG, Olliff CJ, Hanlon GW, Wong L, Reed S, Denyer S. Experimental flow studies in glaucoma drainage device development. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(10)1231–1236.
- [194] Utzmann T, Schultze C, Ruppig U, Siewert S, Schmidt W, Specht O, Guthoff R, Schmitz KP. In vitro pressure-flow characterization of specimens with regard to glaucoma implants. *Biomed Tech.* 2010;55 (Suppl. 1).
- [195] Siewert S, Becker C, Schmidt W, Specht O, Hinze U, Chichkov B, Guthoff R, Schmitz KP. Development of a Test Facility for Microfluidic Characterization of Glaucoma Drainage Devices. *Biomed Tech.* 2013;58 (Suppl. 1).
- [196] Quosdorf D, Brede M, Leder A, Lootz D, Martin H, Schmitz KP. Micro-Particle-Image-Velocimetry zur Bestimmung der Geschwindigkeiten in einem Koronargefäß mit Stent. *Technisches Messen.* 2011;78(5).
- [197] Schmidt W, Quosdorf D, Siewert S, Hinze U, Chichkov B, Brede M, Leder A, Guthoff R, Schmitz KP. Micro Particle-Image-Velocimetry for characterization of a micro-mechanical valve in a glaucoma implant. *Biomed Tech.* 2012;57 (Suppl. 1).
- [198] Schmidt W, Lanzer P, Behrens P, Topoleski LDT, Schmitz KP. A comparison of the mechanical performance characteristics of seven drug-eluting stent systems. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2009;73(3)350–360.
- [199] Siewert S, Schultze C, Schmidt W, Hinze U, Chichkov B, Guthoff R, Schmitz KP. Adapted bending stiffness and micro-mechanical valves in a novel glaucoma implant – Finite-Element-Analysis and experimental studies. *Biomed Tech* 2010;55 (Suppl. 1).
- [200] Schmitz-Rode T, Ed. Positionspapier Bioimplantate. Biologische, biologisierte und biofunktionalisierte Implantate ; gemeinsames Positionspapier der DGBMT - Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE e.V. und acatech - Deutsche Akademie der Technikwissenschaften. Verb. der Elektrotechnik, Elektronik, Informationstechnik u.a., Frankfurt M. 2011.
- [201] Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part I. *Circulation.* 2003;107(17)2274–2279.
- [202] Choritz L, Grub J, Wegner M, Pfeiffer N, Thieme H. Paclitaxel inhibits growth, migration and collagen production of human Tenon's fibroblasts—potential use in drug-eluting glaucoma drainage devices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248(2)197–206.
- [203] Hepsen IF, Bayramlar H, Gultek A, Ozen S, Tilgen F, Evereklioglu C. Caffeic acid phenethyl ester to inhibit posterior capsule opacification in rabbits. *J Cataract Refract Surg.* 1997;23(10)1572–1576.
- [204] Stahnke T, Löbner M, Wree A, Stachs O, Schmitz KP, Guthoff RF. Evaluation of TGF-beta induced fibrotic response in different ocular fibroblast-subpopulations. *PD05-06. Ophthalmologe Suppl* 1. 2013(110)1–165.
- [205] Zhong H, Sun G, Lin X, Wu K, Yu M. Evaluation of Pirfenidone as a New Postoperative Antiscarring Agent in Experimental Glaucoma Surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(6)3136–3142.
- [206] Eisenberg DL, Koo EY, Hafner G, Schuman JS. In vitro flow properties of glaucoma implant devices. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1999;30(8)662–667.
- [207] Moss EB, Trope GE. Assessment of closing pressure in silicone Ahmed FP7 glaucoma valves. *J Glaucoma.* 2008;17(6)489–493.
- [208] Giacony JA. Pearls of glaucoma management. Springer-Verlag, Berlin. 2010.
- [209] Hunter KS, Fjeld T, Heitzmann H, Shandas R, Kahook MY. Characterization of micro-invasive trabecular bypass stents by ex vivo perfusion and computational flow modeling. *Clin Ophthalmol.* 2014;(8)499–506.
- [210] Burchfield JC, Kass MA, Wax MB. Primary valve malfunction of the Krupin eye valve with disk. *J Glaucoma.* 1997;6(3)152–156.

- [211] Guthoff RF, Schmidt W, Buß D, Schultze C, Rupp U, Stachs O, Sternberg K, Klee D, Chichkov B, Schmitz KP. Entwicklung eines Glaukommikrostents mit Drainage in den suprachoroidalen Raum. *Ophthalmologe*. 2009;106(9)805–812.
- [212] Siewert S, Schmidt W, Hinze U, Chichkov B, Guthoff R, Schmitz KP. Flow characteristic adjustment of micro-valves for glaucoma drainage devices – numerical and experimental studies. *Biomed Tech*. 2014;59 (Suppl. 1)1129–1131.
- [213] Hovakimyan M, Siewert S, Schmidt W, Sternberg K, Reske T, Stachs O, Guthoff R, Wree A, Witt M, Schmitz KP, Allemann R. Development of an experimental drug eluting suprachoroidal microstent as glaucoma drainage device. *Translational Vision Science and Technology*. 2014 (in Begutachtung).
- [214] Sternberg K, Petersen S, Grabow N, Luderer F, Bohl A, Reske T, Siewert S, Minrath I, Seidlitz A, Weitschies W, Schwabedissen H, Meyer Zu, Kroemer HK, Schmitz KP. Implant-associated local drug delivery systems for different medical applications. *Biomed Tech*. 2012;57 (Suppl. 1).
- [215] Bohl A, Rohm HW, Ceschi P, Paasche G, Hahn A, Barcikowski S, Lenarz T, Stöver T, Pau HW, Schmitz KP, Sternberg K. Development of a specially tailored local drug delivery system for the prevention of fibrosis after insertion of cochlear implants into the inner ear. *J Mater Sci: Mater Med*. 2012;23(9)2151–2162.
- [216] Stahnke T, Löbler M, Kastner C, Stachs O, Wree A, Sternberg K, Schmitz KP, Guthoff R. Different fibroblast subpopulations of the eye: A therapeutic target to prevent postoperative fibrosis in glaucoma therapy. *Experimental Eye Research*. 2012;(100)88–97.
- [217] Sternberg K, Petersen S, Grabow N, Senz V, Meyer zu Schwabedissen H, Kroemer HK, Schmitz KP. Implant-associated local drug delivery systems based on biodegradable polymers: customized designs for different medical applications. *Biomed Tech (Berl)*. 2013;58(5)417–427.
- [218] Siewert S, Luderer F, Schmidt W, Löbler M, Guthoff R, Sternberg K, Schmitz KP. Glaukom-Drainage-Implantat. DE 10 2014 102 457.5. 2014.
- [219] Schmidt W, Siewert S, Terwee T, Behrend D, Sternberg K, Guthoff R, Schmitz KP. Instrumentiertes Augenimplantat mit autonomer Druckregelung zur Behandlung der Glaukomkrankheit. DE 102012221350A1. 2012.
- [220] Allemann R, Stachs O, Falke K, Schmidt W, Siewert S, Sternberg K, Chichkov B, Wree A, Schmitz KP, Guthoff RF. Neue Konzepte für druckgesteuerte Glaukomimplantate. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2013;110(8)733–739.
- [221] Melena J, Santafe J, Segarra-Domenech J, Puras G. Aqueous humor dynamics in alpha-chymotrypsin-induced ocular hypertensive rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1999;15(1)19–27.
- [222] Ulrich WD, Ulrich C, Neunhoffer E, Fuhrmann P. Oculopression tonometry (OPT): a new tonographic procedure in the diagnosis of glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1987;190(2)109–113.
- [223] Löbler M, Rehmer A, Guthoff R, Martin H, Sternberg K, Stachs O. Suitability and calibration of a rebound tonometer to measure IOP in rabbit and pig eyes. *Vet Ophthalmol*. 2011;14(1)66–68.
- [224] Walter G, Herms G. Einführung in die Behandlung von Meßfehlern. 4. Auflage. Universität Rostock, Fachbereich Physik. 2004.
- [225] Brosius F. SPSS 14 - Das mitp-Standardwerk; fundierte Einführung in SPSS und die Statistik, 1. Auflage. mitp-Verlag, Heidelberg. 2006.
- [226] Stahnke T, Siewert S, Wree A, Stachs O, Schmitz KP, Guthoff RF. Evaluation of the antifibrotic effect of paclitaxel and CAPE in a rat model. PDo04-04. *Ophthalmologe Suppl* 1. 2014(111)1–172.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Schema eines transversal geschnittenen rechten Bulbus von oben; nach [8]	4
Abb. 2:	Physiologische Kammerwasserzirkulation im Auge: Bildung des Kammerwassers im Ziliarepithel (A); Strömung des Kammerwassers durch die Hinterkammer an der Iris vorbei (B) in die Vorderkammer; Konventioneller trabekulärer Abfluss über Trabekelwerk (C) und 20 bis 30 radiale Sammelkanäle in die episkleralen Kammerwasservenen (D); Unkonventioneller Abfluss über den uveoskleralen Kammerwasserweg (E); nach [44]	7
Abb. 3:	Mechanismus der Kammerwasserabflussbehinderung beim primären Offenwinkelglaukom (a), primären Winkelblockglaukom (b) und primären kongenitalen Glaukom (c); nach [44]	9
Abb. 4:	Schema der Lasertrabekuloplastik (a) sowie der Trabekulektomie (b); nach [59, 60]	13
Abb. 5:	Prinzip eines GDI im klassischen Schlauch-Platte-Design; nach [63]	15
Abb. 6:	a) Trends der chirurgischen Glaukomtherapie am Beispiel der USA: zunehmende Verwendung von GDI und sinkende Anzahl von Trabekulektomien; b) Glaukomoperationen in Deutschland (2012): filtrierende Operationen (Trabekulektomie) nehmen mit 36 % noch den größten Stellenwert ein, Angaben zu GDI-Implantationen existieren nicht; nach [13, 65]	16
Abb. 7:	GDI im Schlauch-Platte-Design – jeweils Makrofoto und Schema: a) Molteno [®] 3, b) Krupin [™] eye valve with disc, c) BAERVELDT [®] (425 mm ²) und d) Ahmed [™] FP7; nach [17, 77, 78]	18
Abb. 8:	Implantationstechnik von GDI im Schlauch-Platte-Design: a) Durchspülen GDI (steriles Wasser, stumpfe 26 G Kanüle), b) Eröffnung Konjunktiva, c) Implantation Platte und Fixierung mit Nahtmaterial, d) Kürzung Schlauch, e) Parazentese (scharfe 23 G Kanüle), f) Implantation Schlauch in Vorderkammer, g) Abdeckung Schlauch z.B. mit konservierter Spendersklera und Schließen der Bindehaut; h) alternativ zu g kann vor Parazentese Skleral lamelle zur späteren Abdeckung des Schlauches präpariert werden; nach [85]	19
Abb. 9:	Mikro-Drainageimplantate zur Glaukomtherapie – jeweils Foto (Rasterelektronenmikroskopie/Makrofoto) und Schema: a) EX-PRESS [®] R-200, b) SOLX [®] , c) iStent [®] Trabecular Micro-Bypass Stent und d) CyPass [®] Micro-Stent; nach [20, 21, 76, 113, 114]	23
Abb. 10:	Implantationstechnik von Mikro-Drainageimplantaten zur Glaukomtherapie am Beispiel des EX-PRESS [®] GDI (a) sowie des CyPass [®] Micro-Stents (b): a) Implantation des EX-PRESS [®] GDI unter eine Skleral lamelle vergleichbar mit Schlauch-Platte-GDI ausgehend vom Äußeren des Auges; b) MIGS: <i>ab interno</i> Implantation eines CyPass [®] Micro-Stents [119, 120]	24
Abb. 11:	Phasen der Wundheilung; nach [35]	26
Abb. 12:	Unterschiedliche Ventilmechanismen zur Steuerung der Drainage und zur Inhibition der Hypotonie beim Einsatz von GDI: a) Federventil (nach [147]), b) Klappenventil (nach [148]), c) Membranventil (nach [149]) und d) Magnetventil (nach [150]); Volumenstrom V wenn Druckdifferenz Δp zwischen Aus- (p_2) und Einlass (p_1) größer als Ventil-Öffnungsdruck p_{offen} ($\Delta p > p_{offen} \rightarrow$ jeweils gestrichelte Ventilkonfiguration)	29
Abb. 13:	Chemische Strukturformel der biostabilen Polymere SIL und PUR; nach [155]	33
Abb. 14:	Schematische Darstellung der zeitlichen Veränderungen der Polymermatrix infolge von Abbau in der Masse (a) bzw. von Oberflächenabbau (b); nach [164]	34
Abb. 15:	Chemische Strukturformel der biodegradierbaren Polymere P(4HB) und P(3HB); nach [165]	34

Abb. 16: Schematische Darstellung der nominellen Spannungs-Dehnungs-Diagramme sowie der Prüfkörperdeformation bei unterschiedlichen Lastzuständen für Elastomere (a) und für teilkristalline, thermoplastische Polymere (b); nach [175]	37
Abb. 17: Nominelle Spannungs-Dehnungs-Diagramme (Mittelwertkurven, Darstellung nicht bis zum Erreichen der tatsächlichen Bruchdehnung) als Ergebnis von uniaxialen Zugversuchen mit den Elastomeren SIL (Dow Corning und NuSil) und PUR bei Raumtemperatur	38
Abb. 18: Nominelle Spannungs-Dehnungs-Diagramme (Mittelwertkurven, Darstellung nicht bis zum Erreichen der tatsächlichen Bruchdehnung) als Ergebnis von uniaxialen Zugversuchen mit den teilkristallinen, thermoplastischen Polymeren P(4HB)/at.P(3HB) 100/0 %, 85/15 %, 70/30 % und 50/50 % sowie P(3HB-co-4HB), P(4HB)/(PLA-PEG↑-PLA) 85/15 % und P(4HB)/(PLA-PEG↓-PLA) 85/15 % bei Raumtemperatur	38
Abb. 19: Schematische Darstellung des Glasübergangsbereiches (a) sowie des Schmelzbereiches (b) in DSC-Thermogrammen; nach [174, 177]	40
Abb. 20: Repräsentative DSC-Thermogramme der Elastomere SIL (Dow Corning und NuSil) und PUR: ¹⁾ Schmelzpeak SIL; ²⁾ Glasübergang PUR	42
Abb. 21: Repräsentative DSC-Thermogramme der teilkristallinen, thermoplastischen Polymere P(4HB)/at.P(3HB) 100/0 %, 85/15 %, 70/30 % und 50/50 % sowie P(3HB-co-4HB), P(4HB)/(PLA-PEG↑-PLA) 85/15 % und P(4HB)/(PLA-PEG↓-PLA) 85/15 %: ¹⁾ Glasübergang P(4HB); ²⁾ Glasübergang at.P(3HB); ³⁾ Schmelzpeak P(4HB); ⁴⁾ Glasübergang P(3HB-co-4HB); ⁵⁾ Schmelzpeak P(3HB)	42
Abb. 22: Schema eines Tauchzyklus: Eintauchen der Tauchdorne in Polymerlösung mit definierter Eintauchgeschwindigkeit v_e (a), Herausziehend der Tauchdorne aus Polymerlösung mit definierter Rückzugsgeschwindigkeit v_r (b), Trocknung von ca. 10 Minuten und anschließende Drehung der Tauchdorne um 180° (c) sowie Start des zweiten Tauchzyklus (d); Detail A: Filmbildung bei Fertigung röhrenförmiger Polymer-Halbzeuge im Tauchverfahren: über Meniskus mit vertikaler Krümmung (*) bildet sich ein Film mit konstanter Wandstärke; Neben der vertikalen liegt weiterhin eine radiale Krümmung vor (**); nach [183]	46
Abb. 23: Theoretischer Wandstärkezuwachs je Tauchgang nach White und Tallmadge in Abhängigkeit von der Rückzugsgeschwindigkeit am Beispiel verschiedener Tauchlösungen basierend auf PUR/DMF 7/93 % (w/w) Stammlösung mit THF in den Mischungsverhältnissen 1/2,5; 1/1; 2,5/1; 3,5/1 und 4,5/1 % (w/w)	47
Abb. 24: Schematischer Längs- (a) bzw. Querschnitt (b) durch ein Polymer-Halbzeug zur Veranschaulichung der Wandstärkeschwankung entlang der Längsachse bzw. im Querschnitt	49
Abb. 25: Schema zur fs-Laserbearbeitung von Polymerhalbzeugen; F1: Filter zur Leistungsregelung, P: Leistungsmesser und F2: Filter zur Strahlformung und Polarisation; nach [184]	50
Abb. 26: Schema zur Sprühbeschichtung von Glaukomstents; Sprühdüse und Sprühlösung mit Parametern Düsenöffnung D_s , Sprüh- und Lösungsdruck p_s , p_L sowie Glaukomstent auf Draht in Einspannung mit Parametern Drehzahl n_s , Traversierungsweg und -frequenz a_T , f_T	51
Abb. 27: Schematische Darstellung des Electrospinning-Versuchsaufbaus zur Fertigung einer flusslimitierenden, biodegradierbaren Membran auf der Stirnseite eines Glaukomstents	52
Abb. 28: Schematische Darstellung des Electrospinning-Versuchsaufbaus zur Fertigung von Polymerfolien als Grundlage für die Herstellung eines biodegradierbaren LDD-Systems	52
Abb. 29: Konzept eines mikromechanischen Ventils zur automatischen IOD-Regelung: a) Lokalisation des Ventils im Einstrombereich eines im Auge implantierten Glaukomstents (Schema), b) Ventil geschlossen unter physiologischen Druckverhältnissen und c) geöffnet bei überschrittenem physiologischen Druckniveau in der Vorderkammer des Auges; nach [184, 187]	53

Abb. 30: Einordnung numerischer Methoden der Struktur- und Strömungsmechanik (dunkelgrau) in den Entwicklungsprozess von Ventilen für Mikrostents zur Glaukomtherapie; * Beispielhafte Untersuchung eines Ventils.....	56
Abb. 31: Konvergenzverhalten verschiedener Kontinuums- (a) bzw. Fluidelementtypen (b) bei monotoner Verfeinerung des FE-Netzes; Jeweils schematische Darstellung des Balken- (a) bzw. Rohrquerschnittes (b) mit grobem sowie feinem FE-Netz.....	57
Abb. 32: Schema des GDP sowie der Lagerung des zu untersuchenden Glaukomstents: Wassersäulen (a, b), Flusskammer mit GDI (c), Fluidreservoir (d), Auffangbehälter auf Waage (e), Durchflusssensor für Mikroströmungen (f), Drucksensoren (p_1 , p_2), Magnetventile (v_1 , v_2 , v_3) und Kamerasystem (g); nach [184, 195]	59
Abb. 33: Ergebnisse der Messung der dynamischen Viskosität von Reinstwasser und künstlichem Kammerwasser jeweils bei 22°C und 37°C ($n = 6$) (a) und Ergebnisse der Validierung des direkten und indirekten Volumenstrommessverfahrens des GDP anhand der mikrofluidischen Charakterisierung von Glaskapillaren ($n = 8$) (b); nach [184, 195]	60
Abb. 34: Schema des μ -PIV Messaufbaus sowie der Lagerung des Glaukomstents in der Messkammer (*); Messfenster im Einstrombereich des Ventils; nach [196, 197]	62
Abb. 35: Schema des Versuchsaufbaus zur Messung der Biegesteifigkeit von Glaukomstents (a) sowie zur Messung der Federsteifigkeit mikromechanischer Ventile (b)	63
Abb. 36: Verschiedene Konzepte zur Pharmakafreisetzung aus Implantaten: a) diffusionskontrolliert aus Polymer-Pharmaka-Beschichtung z.B. auch mit zusätzlicher Deckschicht (b), c) Quellung der Beschichtung, d) nicht polymerbasierte Pharmakafreisetzung, e) Reservoir, f) Degradation der Beschichtung, g) nanoporöse Beschichtung, h) Depot zwischen zwei Schichten (Sandwich), i) enzymatische oder hydrolytische Spaltung von Bindungen und j) biodegradierbarer Implantat-Grundkörper; nach [201]	64
Abb. 37: Oberflächen-Mikrostruktur der kommerziellen GDI Molteno® 3 (a), Ahmed™ FP7 (b), EX-PRESS® R-200 (c) und iStent® Trabecular Micro-Bypass Stent (d) in CLSM-Aufnahmen.....	66
Abb. 38: Ergebnisse experimenteller strömungsmechanischer Untersuchungen für die verschiedenen kommerziellen GDI: a) repräsentative Druckdifferenz-Volumenstrom-Kennlinien jeweils bei steigender/sinkender Druckdifferenz (ausgefüllte/leere Markierung, durchgezogene/gestrichelte Linie) und b) daraus abgeleiteter Strömungswiderstand (bei steigender Druckdifferenz) – Ventil des Ahmed™ FP7 öffnet bei Druckdifferenz von 10,6 mmHg.....	68
Abb. 39: Fotodokumentation einer Untersuchung des Ahmed™ FP7: Silikonmembranen des Ventils werden bei steigender Druckdifferenz zunehmend voneinander separiert – Ventil öffnet bei Druckdifferenz von 19 mmHg	69
Abb. 40: Konzept eines NiTi-Glaukomstents zur Kammerwasserdrainage aus der Vorderkammer des Auges in den Suprachoroidalraum: Lage im Auge (a) und Detail NiTi-Glaukomstent (b).....	71
Abb. 41: Vernetztes FE-Modell eines NiTi-Glaukomstents mit einseitiger fester Einspannung (RB 1) und uniaxialer Auslenkung δ am freien Ende (RB 2) (a); von Mises Vergleichsspannung in N mm^{-2} in verformter Konfiguration (30x skaliert) in Abhängigkeit von der Steigung P_S , jeweils volle Ansicht (links) und geschnittene Ansicht (rechts) (b); nach [199]	72
Abb. 42: Mittels fs-Laserablation gefertigte NiTi-Glaukomstents mit einer Spiralsteigung von 60°, 70° und 80° (a) und vorgekrümmter NiTi-Glaukomstent mit einer Spiralsteigung von 80°, einem Krümmungsradius von 6 mm zur anatomischen Anpassung sowie lasergeschnittenen radialen Ausstromöffnungen (b)	73
Abb. 43: Designentwürfe zur Minimierung der Steifigkeit eines NiTi-Ventils: Verringerung des Querschnittes des Biegegeelenkes (a) und Verlängerung des Biegegeelenkes (b)	74
Abb. 44: Geometrie der im Rahmen einer FEA-Parameterstudie untersuchten NiTi-Ventile mit verringertem Querschnitt des Biegegeelenkes (a) bzw. verlängertem Biegegeelenk (b)	75

Abb. 45: Vernetztes FE-Modell eines NiTi-Ventils mit einer einseitigen festen Einspannung (RB 1), einer Symmetrierandbedingung (RB 2) und einer Drucklast (RB 3) (a); von Mises Vergleichsspannung in N mm^{-2} für ausgewählte Ventil-Modelle jeweils in weit geöffneten Ventil-Konfiguration (b); nach [199]	76
Abb. 46: Beispiele gefertigter NiTi-Glaukomstents mit 300 μm und 1000 μm langem Ventil	77
Abb. 47: Konzept eines Glaukomstents zur Kammerwasserdrainage aus der Vorderkammer des Auges in den Suprachoroidalraum; Mikromechanisches Ventil (*) zur Inhibition der okulären Hypotonie und pharmakonhaltige Beschichtung zur Inhibition der Fibrose (**); nach [184]	78
Abb. 48: Oberfläche und Querschnitt sowie Detail der Oberfläche von PUR- (a, b, c) und SIL-Halbzeugen (d, e, f); Licht- (a, d) und Rasterelektronenmikroskopie (b, c, e, f); nach [184]	79
Abb. 49: Geometrie und Geometrieparameter der im Rahmen einer FEA-Parameterstudie untersuchten PUR- und SIL-Ventile; Maße in Abb. in Millimeter; nach [184]	80
Abb. 50: Vernetztes FE-Modell eines Ventils mit einseitiger fester Einspannung und Drucklast (a); von Mises Vergleichsspannung in N mm^{-2} beispielhaft für das PUR-Ventil-Modell mit Wandstärke $t = 160 \mu\text{m}$ und Ventil-Länge $l_v = 1300 \mu\text{m}$ bei Öffnungsdruck (b); nach [184]	80
Abb. 51: Qualitätskontrolle (REM) am Beispiel zweier Glaukomstent-Prototypen: PUR-Glaukomstent mit Wandstärke $t = 110 \mu\text{m}$ und Ventil-Länge $l_v = 1300 \mu\text{m}$ (a) und SIL-Glaukomstent mit Wandstärke $t = 170 \mu\text{m}$ und Ventil-Länge $l_v = 1300 \mu\text{m}$ (b) sowie deren Funktionskontrolle durch mikrofluidische Charakterisierung (* bzw. #...Öffnungsdruck PUR- bzw. SIL-Glaukomstent) (c); nach [184]	82
Abb. 52: a) Beeinflussung des Ventil-Öffnungsdruckes (\dagger) durch lokalen Wandstärkeabtrag im Ventil-Bereich auf 65 μm (■) bzw. 135 μm (▲) Wandstärke ($n = 1$); b) Beeinflussung der Druckdifferenz-Volumenstrom-Charakteristik (\ddagger) durch U- (■) bzw. V-förmige Ventil-Schnittgeometrie (▲) ($n = 3$); nach [195, 212]	83
Abb. 53: Randbedingungen des mittels FSI-Analyse untersuchten Modells des mikromechanischen SIL-Ventils mit der Wandstärke $t = 170 \mu\text{m}$ und der Ventil-Länge $l_v = 1300 \mu\text{m}$	85
Abb. 54: Mittels FSI-Analyse ermitteltes Strömungsfeld im Einstrombereich des SIL-Glaukomstents mit dem mikromechanischen Ventil mit der Wandstärke $t = 170 \mu\text{m}$ und der Ventil-Länge $l_v = 1300 \mu\text{m}$ bei Druckdifferenzen im Bereich von $1 \leq \Delta p \leq 3,8 \text{ mmHg}$	85
Abb. 55: Mittels μ -PIV gemessenes Strömungsfeld im Einstrombereich des SIL-Glaukomstents mit dem mikromechanischen Ventil mit der Wandstärke $t = 170 \mu\text{m}$ und der Ventil-Länge $l_v = 1300 \mu\text{m}$ bei Druckdifferenzen im Bereich von $1 \leq \Delta p \leq 16 \text{ mmHg}$; nach [197]	86
Abb. 56: Vergleich Druckdifferenz-Strömungsgeschwindigkeits-Charakteristik (μ -PIV, Öffnungsdruck (*) 4 mmHg, $n = 1$) mit Druckdifferenz-Volumenstrom-Charakteristik (GDP, Mittelwert Öffnungsdruck (**) $3,7 \pm 0,6 \text{ mmHg}$, $n = 3$) des SIL-Glaukomstents mit dem mikromechanischen Ventil mit der Wandstärke $t = 170 \mu\text{m}$ und der Ventil-Länge $l_v = 1300 \mu\text{m}$; nach [197]	87
Abb. 57: Fluoreszenzmikroskopie zum Nachweis der Anlagerung von Fluoreszenzpartikeln (rot) im Glaukomstent-Lumen nach μ -PIV Untersuchung (a); Strömungsfeld im Einstrombereich und im Lumen eines SIL-Glaukomstents mit einer Ventilkappenlänge von 1300 μm bei einer Druckdifferenz von 16 mmHg (b); nach [197]	88
Abb. 58: a-d) REM-Aufnahmen eines Glaukomstents der Versuchsgruppe 5: LDD-System am distalen Glaukomstent-Ende (a, b), Detail des LDD-Systems mit MMC-Kristallen (c) und Detail der Naht (d); e) Kumulative prozentuale <i>in vitro</i> Pharmakonfreisetzung ($n = 1$, normiert auf wiedergefundene Pharmakonmasse); nach [213]	89
Abb. 59: Schema zur Fertigung von SIL-Glaukomstents mit Ventil, verschlossenem Einstromlumen und Pharmakonbeschichtung: a) Halbzeug mit lasergeschnittenem Ventil, b) Verschluss des Ein- und Ausstromlumens mit Silikon, c) Abdeckung Ventil und nasschemische Oberflächenaktivierung, d) Zuschneiden auf Endlänge, e)	

Vorbereitung für Beschichtungsprozess, f) Beschichtung im Sprühverfahren und g) fertiggestellter Glaukomstent; nach [187]	90
Abb. 60: Morphologie (a-f) und <i>in vitro</i> Pharmakonfreisetzung ($n = 4$) (g) von SIL-Glaukomstents: Licht- (a) und Rasterelektronenmikroskopie (b-f); Detail Ventil (c), Übergangsbereich unbeschichtet/beschichtet (d) und Detail des unbeschichteten (e) sowie beschichteten Bereiches (f); nach [187]	92
Abb. 61: Konzept eines biodegradierbaren Glaukomstents zur Kammerwasserdrainage aus der Vorderkammer des Auges in das intrakonale Orbitafettgewebe; mikromechanisches Ventil (*) zur Inhibition der postoperativen Hypotonie und pharmakonhaltige Beschichtung zur Inhibition der Fibrose (**)	93
Abb. 62: Probekörper (P) nach 39 Wochen Implantationszeit im Kaninchenauge: Fotodokumentation P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w) mit unauffälligem Befund (a) und P(3HB-co-4HB) mit starken Entzündungszeichen (Schwellung und Rötung) (b) sowie Histologie P(4HB)/at.P(3HB) 70/30 % (w/w) mit unauffälligem Befund (c) und P(3HB-co-4HB) mit Entzündungsanzeichen (*) und Fremdkörperriesenzellen (#) (d)	96
Abb. 63: Veränderung der Probenmasse ($n = 5$) (a), des Molekulargewichtsmittelwertes M_w ($n = 3$) (b) und des Kristallinitätsgrades ($n = 5$) (c) von P(4HB)/at.P(3HB)-Probekörpern in unterschiedlichen Blendkombinationen in Abhängigkeit von der Degradationszeit	97
Abb. 64: Lichtmikroskopische Aufnahmen von P(4HB)/at.P(3HB)-Probekörpern in unterschiedlichen Blendkombinationen in Abhängigkeit von der Degradationszeit	99
Abb. 65: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von P(4HB)/at.P(3HB)-Probekörpern in unterschiedlichen Blendkombinationen in Abhängigkeit von der Degradationszeit	99
Abb. 66: Biodegradierbarer Glaukomstent im Größenvergleich mit Koronarstent mit 3 mm Durchmesser; REM und μ -CT der verschiedenen funktionalen Elemente des Glaukomstents: a) Grundkörper, b) verschlossenes axiales Einstromlumen, c) mikromechanisches Ventil, d) Fixierungselement und e) pharmakonhaltige Beschichtung im Ausstrombereich	100
Abb. 67: Fertigung und Prüfung von Fixierungselementen: a) CO ₂ -Laserschneiden aus Polymerfolie, b) thermoplastische Umformung, c) Glaukomstent-Lagerung bei Zugprüfung zur Ermittlung der Festigkeit der Klebeverbindung zwischen Grundkörper und Fixierungselement und d) Prüfung der Nahtausreißfestigkeit	102
Abb. 68: In uniaxialen Zugversuchen bei Raumtemperatur ermittelter Einfluss verschiedener Sterilisationsverfahren auf die mechanischen Eigenschaften Elastizitätsmodul, Zugfestigkeit und Bruchdehnung des Polymermaterials P(4HB)/at.P(3HB) 50/50 % (w/w) (***)...höchst signifikant, t-Test, $n = 11$)	105
Abb. 69: Kumulative prozentuale <i>in vitro</i> Pharmakonfreisetzung (CAPE) in Abhängigkeit von verschiedenen Sterilisationsverfahren ($n = 5$, normiert auf wiedergefundene Pharmakonmasse)	106
Abb. 70: Ersatzschaltbilder der Kammerwasserzirkulation im Auge: a) physiologische Situation: Kammerwasserproduktion Q_{AH} , Nachgiebigkeit Vorderkammer C_{AH} und Abflusswiderstand Trabekelmaschenwerk R_{TM} , b) Situation nach GDI-Implantation (R_{GDI}) bei pathologisch erhöhtem R_{TM} , c) Situation nach Bildung fibrovaskulärer Filterkissenwand R_{FC} und d) Möglichkeit eines schaltbaren Ventilmechanismus (R_{HIGH} auf R_{LOW}) eines GDI; nach [80]	107
Abb. 71: Konzept eines biostabilen Glaukomstents mit temporärem Strömungswiderstand in Form einer biodegradierbaren, semipermeablen Membran	108
Abb. 72: Beispielhafte Darstellung von REM-Aufnahmen dreier mittels fs-Laserablation vom LZH gefertigter mikroskopischer Löcher mit Durchmessern von $d = 104 \mu\text{m}$, $46 \mu\text{m}$ und $18 \mu\text{m}$ (a) sowie einer Nut am proximalen Glaukomstent-Ende (b)	109
Abb. 73: Verschluss des proximalen Glaukomstent-Einstromlumens mit einer biodegradierbaren, semipermeablen Membran in a) REM- und b) μ -CT-Aufnahmen; c) LDD-System	110
Abb. 74: a) Prototyp eines biostabilen Glaukomstents mit temporär erhöhtem Strömungswiderstand in Form einer biodegradierbaren, semipermeablen Membran im	

Einstrombereich (b) und mit einem im Ausstrombereich angenäherten, biodegradierbaren LDD-System (c)	110
Abb. 75: Masse- und Molekulargewichtsabbau (M_w) (a) sowie Kristallinitätsgrad und Kristallitschmelztemperatur (b) elektrogesponnener P(4HB)-Probekörper in Abhängigkeit von der Degradationszeit <i>in vitro</i>	111
Abb. 76: Makrofotos und REM-Aufnahmen elektrogesponnener P(4HB)-Probekörper in Abhängigkeit von der Degradationszeit in Monaten <i>in vitro</i>	111
Abb. 77: Experimentell ermittelte Druckdifferenz-Volumenstrom-Charakteristiken: a) Glaukomstent-Prototypen mit biodegradierbarer, semipermeabler Membran ($n = 3$) sowie Degradations-Prüfkörper nach 0 ($n = 5$), 1 ($n = 4$) und 2 Monaten ($n = 4$) Degradation <i>in vitro</i> ; b) Strömung durch jeweils ein mikroskopisches Loch mit unterschiedlichem Durchmesser im Einstrombereich von Glaukomstent-Prototypen (jeweils $n = 1$).....	112
Abb. 78: Implantation Glaukomstent-Prototyp in porcines Auge <i>ex vivo</i> : Ausgangszustand (a), Eröffnung Konjunktiva (b), Präparation Skleralamelle (c), Parazentese (d), Glaukomstent-Implantation in Vorderkammer und unter Konjunktiva (e) sowie Situation nach geschlossener Skleralamelle und Bindehaut (f)	114
Abb. 79: Oberflächen-Mikrostruktur der Glaukomstents unterschiedlicher Baureihen: biostabiler NiTi-Glaukomstent (a), biostabiler Silikon-Glaukomstent (b), biodegradierbarer Glaukomstent (c) und biostabiler Glaukomstent mit temp. Strömungswiderstand (d) in CLSM-Aufnahmen.....	116
Abb. 80: Mittelwert und Messfehler der Druckdifferenz zwischen dem rechten und linken Auge über der Versuchszeit ($n = 3$ je Gruppe); Signifikanzniveau bezogen auf präoperativen IOD: $P \leq 0,05$ (*), $P \leq 0,01$ (**) und $P \leq 0,001$ (***); nach [213].....	124
Abb. 81: Histologische Untersuchung enukleierter Bulbi mit Glaukomstents (S) mit LDD-System (L); a) Schema der Schnittebenen senkrecht zur Glaukomstent-Längsachse: am Beispiel von Gruppe 3 im Bereich der Vorderkammer (VK) (b) und der Sklera (SKL) (c); d) Schnittebene im Bereich des Suprachoroidalraumes (SC): lokale Schädigung der Retina (bis Pfeilkopf) beispielhaft dargestellt für P(3HB)/MMC LDD-System; Messbalken 500 μm ; nach [213].....	125
Abb. 82: Druckdifferenz zwischen dem rechten und linken Auge über der Versuchszeit am Beispiel des Versuchstieres Glau 66 der Versuchsgruppe 1 (a) und Glau 9 der Versuchsgruppe 2 (b); † Glaukominduktion; ‡ Glaukomstent-Implantation	126
Abb. 83: Mittelwert der Druckdifferenz zwischen dem rechten und linken Auge bei den drei Versuchszeitpunkten präoperativ, nach Glaukominduktion und nach Glaukomstent-Implantation für die Versuchsgruppen 1 (a) und 2 (b); Signifikanzniveau bezogen auf präoperativen IOD: nicht signifikant (n.s.), $P \leq 0,05$ (*), $P \leq 0,01$ (**) und $P \leq 0,001$ (***)	126
Abb. 84: Schematische Darstellung eines biodegradierbaren Glaukomstents der Versuchsgruppe 2, bestehend aus einem Grundkörper (1), einem Fixierungselement (2), einem verschlossenen proximalen Einstromlumen (3) sowie einem mikromechanischen Ventil (4).....	128
Abb. 85: Druckdifferenz zwischen dem rechten und linken Auge über der Versuchszeit am Beispiel des Versuchstieres Glau 116 der Versuchsgruppe 1 (a) und Glau 120 der Versuchsgruppe 2 (b); ‡ Glaukomstent-Implantation; Fotodokumentation belegt Degradation bzw. Bruch des Glaukomstents (S) nach ca. 11 Monaten (a) bzw. 9 Monaten (b).....	129
Abb. 86: Mittelwert der Differenz der Geschwindigkeit der Drucksenkung zwischen dem linken und rechten Auge der Versuchsgruppen 1 bzw. 2 ($n = 36$ bzw. $n = 34$ Einzelmessungen) nach Implantation jeweils eines biodegradierbaren Glaukomstents; $P = 0,02$ (*).....	130
Abb. 87: a) Kumulative Pharmakonfreisetzung aus Prüfkörpern mit PTX bzw. CAPE LDD-Beschichtung <i>in vivo</i> über Zeitraum von 6 Monaten ($n = 4$); b) Histologische Untersuchung explantierter, quer-geschnittener Glaukomstent-Prüfkörper (S) zeigt Bildung fibrotischer Kapsel (Pfeilspitzen) in den drei Gruppen; Azan-Färbung; Messbalken: 200 μm ; nach [226].....	131

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Druckdifferenzen zwischen der Vorderkammer des Auges und verschiedenen Ausstromgebieten unter physiologischen Bedingungen (IOD = 16 mmHg).....	10
Tab. 2:	Elastizitätsmoduln humaner okulärer Gewebe bei 37°C in DPBS bei einer Prüfgeschwindigkeit von 1 mm s ⁻¹ ; Gewebeproben transversal aus Spenderaugen geschnitten [52, 53].....	11
Tab. 3:	Design verschiedener Schlauch-Platte GDI [17, 18, 78]	19
Tab. 4:	Kumulative Erfolgswahrscheinlichkeit der Glaukomtherapie mit den kommerziellen GDI Molteno [®] , Krupin TM , BAERVELDT [®] und Ahmed TM ; Vergleich z.T. untereinander bzw. mit Trabekulektomie (Trab.)	21
Tab. 5:	Zusammenfassung prozentualer Komplikationsraten kommerzieller GDI im Schlauch-Platte-Design; Mittelwert ± Standardabweichung	22
Tab. 6:	Design verschiedener Mikro-Drainageimplantate [109–112, 115–118].....	23
Tab. 7:	Kumulative Erfolgswahrscheinlichkeit der Glaukomtherapie mit den kommerziellen GDI EX-PRESS [®] , SOLX [®] , iStent [®] und CyPass [®] ; Vergleich z.T. mit Trabekulektomie (Trab.).....	25
Tab. 8:	Zusammenfassung prozentualer Komplikationsraten kommerzieller Mikroimplantate zur Glaukomtherapie; Mittelwert ± Standardabweichung	25
Tab. 9:	Entwicklungsanforderungen an ein ideales GDI bezogen auf den Werkstoff, das Implantatdesign und die daraus resultierenden struktur- und strömungsmechanischen Eigenschaften sowie bezogen auf Biofunktionalisierungen.....	31
Tab. 10:	Ausgewählte Werkstoffkennwerte von NiTi [154]	32
Tab. 11:	Ausgewählte Werkstoffkennwerte der biostabilen Polymere SIL und PUR; [157–162]	33
Tab. 12:	Ausgewählte Werkstoffkennwerte biodegradierbarer Polymere [166, 170–173]	35
Tab. 13:	Zusammenfassung der Prüfkörpergeometrien und der Prüfparameter durchgeführter uniaxialer Zugversuche	37
Tab. 14:	Zusammenfassung der in uniaxialen Zugversuchen bei T_R (oben) und T_K (unten) ermittelten Werkstoffkennwerte Elastizitätsmodul, Streckspannung, Streckdehnung, Zugfestigkeit und Bruchdehnung der untersuchten Polymere; jeweils Mittelwert ± Standardabweichung	39
Tab. 15:	Zusammenfassung der Prüfparameter der durchgeführten DSC-Untersuchungen	41
Tab. 16:	Zusammenfassung der mittels DSC ermittelten Werkstoffkennwerte Glasübergangstemperatur, Kristallitschmelztemperatur, spezifische Schmelzenthalpie und Kristallinitätsgrad der untersuchten Polymere; jeweils Mittelwert ± Standardabweichung	43
Tab. 17:	Typische Zusammensetzungen der Tauchlösungen zur Fertigung von Glaukomstent-Grundkörpern aus PUR und P(4HB)/at.P(3HB)-Blends	48
Tab. 18:	Typische Parameter des halbautomatischen Tauchprozesses zur Fertigung von Glaukomstent-Grundkörpern aus PUR und P(4HB)/at.P(3HB)-Blends.....	48
Tab. 19:	Electrospinning-Prozessparameter zur Herstellung von Glaukomstent-Prototypen mit einer flusslimitierenden, biodegradierbaren Membran (Realisierung unterschiedlicher Membran-Dicken über die Bearbeitungszeit) und von Polymerfolien als Grundlage zur Herstellung eines biodegradierbaren LDD-Systems bzw. von Degradations-Probekörpern	52
Tab. 20:	Rauigkeitskennwerte der unterschiedlichen untersuchten kommerziellen GDI; Mittelwert ± Standardabweichung ($n = 15$ Oberflächenprofilmessungen je Implantat)	67

Tab. 21: Kontaktwinkel-Messwerte mit den Medien Wasser und Methanol ($n = 3$ Messungen je Implantat und Medium) sowie die daraus abgeleitete Oberflächenenergie der kommerziellen GDI Molteno® 3 und Ahmed™ FP7	67
Tab. 22: Strömungsmechanische Eigenschaften verschiedener kommerzieller GDI <i>in vitro</i> ; [79, 81, 111, 206, 208, 209]	70
Tab. 23: Vergleich der mittels FEA und der experimentell ($n = 3$) bestimmten Biegesteifigkeit von NiTi-Glaukomstents in Abhängigkeit vom Steigungswinkel der Spiralstruktur; jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung	73
Tab. 24: Geometrieparameter der im Rahmen einer FEA-Parameterstudie untersuchten NiTi-Ventile mit verringertem Querschnitt des Biegegeelenkes (Modelle A1 - E4) bzw. verlängertem Biegegeelenk (Modelle F1 - F4).....	75
Tab. 25: Im Rahmen der FEA-Parameterstudie ermittelte Öffnungsdrücke (in mmHg) der unterschiedlichen Ventil-Modelle	76
Tab. 26: Ergebnisse der Qualitätskontrolle von PUR- und SIL-Halbzeugen; nach [184]	79
Tab. 27: Vergleich des mittels FEA und des experimentell ermittelten Ventil-Öffnungsdruckes der untersuchten PUR- und SIL-Glaukomstents; jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung; Stichprobenumfang experimenteller Untersuchungen: $n = 1$ (PUR) und $n = 3$ (SIL); nach [184]	81
Tab. 28: Makroskopische Gewebereaktion, erkenntlich in Fotodokumentation und UBM (1-3), und histologisch ersichtliche mikroskopische Gewebereaktion (4-7) in Abhängigkeit vom implantierten Polymer	95
Tab. 29: Reproduzierbarkeit der Beschichtung biodegradierbarer Glaukomstent-Prüfkörper.....	104
Tab. 30: Bewertung der verschiedenen Sterilisationsverfahren: sehr geringer Einfluss (+), geringer Einfluss (O) und großer Einfluss (–)	106
Tab. 31: Bewertung der entwickelten Glaukomstent-Baureihen anhand verschiedener Entwicklungsanforderungen: Anforderung erfüllt (+), Anforderung teilweise erfüllt (O) und Anforderung nicht erfüllt (–)	115
Tab. 32: Rauigkeitskennwerte der untersuchten eigenentwickelten Glaukomstents; Mittelwert \pm Standardabweichung ($n = 15$ Oberflächenprofilmessungen je Implantat).....	116
Tab. 33: Kontaktwinkel-Messwerte für auf verschiedenen Materialien basierende Glaukomstent-Baureihen mit den Medien Wasser und Methanol ($n = 3$ Messungen je Implantat und Medium) sowie die daraus abgeleitete Oberflächenenergie.....	117
Tab. 34: Versuchsgruppen für die tierexperimentelle Erprobung von Glaukomstents mit verschiedenen LDD-Systemen; nach [213]	123
Tab. 35: Versuchsgruppen für die tierexperimentelle Erprobung von Silikon-Glaukomstents mit verschlossenem proximalem Lumen, mikromechanischem Ventil und distaler LDD-Beschichtung.....	125
Tab. 36: Versuchsgruppen für die tierexperimentelle Erprobung biodegradierbarer Polymer-Glaukomstents	128

Abkürzungsverzeichnis

β	Beta-Strahlung
5-FU	5-Fluorouracil
A.	Arteria
ALT	Argonlasertrabekuloplastik
ASS	Acetylsalicylsäure
At.	Ataktisch
C3D8	Voll integriertes, lineares Hexaeder-Kontinuumselement
C3D8R	Reduziert integriertes, lineares Hexaeder-Kontinuumselement
C3D20	Voll integriertes, quadratisches Hexaeder-Kontinuumselement
C3D20R	Reduziert integriertes, quadratisches Hexaeder-Kontinuumselement
CAD	Computer-aided design (engl.)
CAPE	Caffeic acid phenethyl ester (engl.)
CFD	Computational fluid dynamics (engl.)
CLSM	Confocal laser scanning microscopy (engl.)
CT	Computertomographie
DES	Drug-Eluting-Stent (engl.)
DMF	Dimethylformamid
DP	Double plate (engl.)
DPBS	Dulbecco's phosphate-buffered saline (engl.)
DPMA	Deutsches Patent- und Markenamt
DSC	Dynamic scanning calorimetry (engl.)
EO	Ethylenoxid
ESEM	Environmental scanning electron microscopy (engl.)
FEA	Finite-Elemente-Analyse
FDA	Food and Drug Administration (engl.)
FGF	Fibroblast growth factor (engl.)
FSI	Fluid structure interaction (engl.)
GAMRES	generalized minimal residual (engl.)
GDI	Glaukom-Drainage-Implantat
GDP	Glaukomstent-Drainage-Prüfstand
GPC	Gel-Permeations-Chromatographie
Hex8	Hexaeder-Fluidelement
HPLC	High performance liquid chromatography (engl.)
IBMT	Institut für Biomedizinische Technik, Universität Rostock/Universitätsmedizin
IOD	Intraokulardruck
LDD	Local-Drug-Delivery (engl.)
LZH	Laser Zentrum Hannover e.V.
M.	Musculus
MIGS	Micro-invasive bzw. minimally-invasive glaucoma surgery (engl.)
MMC	Mitomycin C
N.	Nervus
Nd :YAG	Neodym:Yttrium-Aluminium-Garnet
NiTi	Nickel-Titan
P(3HB)	Poly(3-hydroxybuttersäure)
P(4HB)	Poly(4-hydroxybuttersäure)
PEG	Poly(ethylen glycol)
PFD	Pirfenidon

P[HEMA]	Poly(2-hydroxyethyl Methacrylat)
PIV	Particle Image Velocimetry (engl.)
PLA	Polylactid
PLLA	Poly(L-lactid)
PLGA	Poly(lactid-co-Glycolid)
PETSc	Portable, extensible toolkit for scientific computation (engl.)
PUR	Polyurethan
PTX	Paclitaxel
REM	Rasterelektronenmikroskopie
SC	Suprachoroidalraum
SEM	Scanning electron microscopy (engl.)
SIL	Silikon
SKL	Sklera
SLT	Selektive Lasertrabekuloplastik
SP	Single plate (engl.)
Tet4	Tetraeder-Fluidelement
TGF- β	Transforming growth factor (engl.)
THF	Tetrahydrofuran
TVT	Tube Versus Trabeculectomy (engl.)
UBM	Ultraschallbiomikroskopie
V.	Vena
VEGF	Vascular endothelial growth factor (engl.)
VK	Vorderkammer
VTS	Vakuumtrockenschrank

Symbolverzeichnis

Δc_p	Änderung der spezifischen Wärme
ΔH_m	Spezifische Schmelzenthalpie
ΔH_m^0	Spezifische Schmelzenthalpie des 100 % kristallinen Polymers
Δh	Wassersäule
Δp	Druckdifferenz
$\Delta p_{OD}, \Delta p_{OS}$	Mittlerer Fehler des Druckes im rechten bzw. linken Auge
Δp_{OD-OS}	Druckdifferenz zwischen rechtem und linkem Auge
$\Delta \Delta p_{OD-OS}$	Gesamtfehler der Druckdifferenz zwischen rechtem und linkem Auge
Δt	Zeitdifferenz
$\Delta t_{LA}, \Delta t_{QS}$	Wandstärkeschwankung entlang Halbzeug-Längsachse bzw. im -Querschnitt
$\Delta \dot{V}$	Relativer Fehler des Volumenstromes
$\Delta \delta$	Relativer Fehler der Durchbiegung
α	Winkel
$\dot{\gamma}$	Scherrate
δ	Durchbiegung
$\delta_{Balken}, \delta_{FEA}$	Durchbiegung nach Differentialgleichung der Biegelinie bzw. als Ergebnis der FEA
$\varepsilon_B, \varepsilon_S$	Reiß- bzw. Streckdehnung
η	Dynamische Viskosität
θ	Kontaktwinkel
λ	Wellenlänge
ν	Querkontraktionszahl
ρ	Dichte
σ_{FL}, σ_{FK}	Oberflächenspannung einer Flüssigkeit bzw. eines Festkörpers
σ_s, σ_m	Streckspannung bzw. Zugfestigkeit
a_K	Kapillarlänge
a_S	Abstand von Sprüh- oder Electrospinning-Düse
a_T	Traversierungsweg
b_B, b_L, b_V	Breite Biegegelenk, Laser-Schnittbreite und Breite Ventil
C_a	Kammerwasserabflussleichtigkeit
C_{AC}	Nachgiebigkeit der Vorderkammer
Ca	Kapillarzah
c	Federsteifigkeit
c_p	Spezifische Wärme
D_S	Sprühdüsen-Öffnung
d, d_a, d_i	Durchmesser sowie Außen- bzw. Innendurchmesser
$d_a(x), d_y(x), d_z(x)$	Außendurchmesser bzw. Durchmesser in y- und z-Richtung in Abhängigkeit von x
E	Elastizitätsmodul bzw. E-Modul
EI	Biegesteifigkeit
F	Kraft
f_T	Traversierungsfrequenz
g	Erdbeschleunigung
Go	Goucherzahl
I	<i>Flächenträgheitsmoment</i>
IC_{50}	Mittlere inhibitorische Konzentration
K	Kristallinitätsgrad
l, l_B, l_V, l_S	Länge, Länge Biegegelenk, Länge Ventil und Länge Spiralstruktur

I_{CLSM}	Messstrecke zur Ermittlung der Oberflächenrauigkeit
M_n, M_w	Molekulargewichtsmittelwert (arithmetischer Mittelwert bzw. Gewichtsmittel)
$m_i(\Delta t_i)$	Im Zeitintervall t_i freigesetzte Pharmakonmasse
m_j	Kumulativ freigesetzte Pharmakonmasse
n	Stichprobenumfang
n_S	Drehzahl bei Sprühbeschichtung oder Electrospinning
n_W	Anzahl Windungen Biegegelenk
n_{Fluid}, n_{SIL}	Brechungsindex Fluid bzw. Silikon
P	Signifikanzwert
P_S	Steigung Spiralstruktur
p	Druck
p_1, p_2	Druck im Ein- bzw. im Ausstrombereich
p_e	Episkleraler Venendruck
p_{ic}	Druck mittels Icare Tonometer gemessen
p_L, p_S	Druck in Sprühlösungs-Reservoirbehälter bzw. in Sprühdüse
p_{OD}, p_{OS}	Druck im rechten bzw. linken Auge
p_{offen}	Ventil-Öffnungsdruck
Q_{AH}	Kammerwasserproduktion
Q_{ES}	Flussrate der Polymerlösung bei Electrospinning
R_a, R_q	Arithmetischer bzw. quadratischer Mittelrauwert
R, R_{FC}, R_{GDI}	Strömungswiderstand (allgemein, fibrovaskuläre Filterkissenwand, GDI)
R_{HIGH}, R_{LOW}	Schaltbarer Strömungswiderstand Glaukom-Drainage-Implantat
R_{TM}	Abflusswiderstand Trabekelmaschenwerk
r_a, r_i	Außen- bzw. Innenradius
s_1^2, s_2^2	Stichprobenvarianzen
T	T-Wert
T_a, T_e	Extrapolierte Anfangs- bzw. Endtemperatur
T_c	Kristallisationstemperatur
T_g	Glasübergangstemperatur
T_K, T_R	Körper- bzw. Raumtemperatur
T_m	Kristallitschmelztemperatur
t	Wandstärke
t_B, t_V	Wandstärke Biegegelenk bzw. Ventil
t_{ES}	Bearbeitungszeit bei Electrospinning
t_i	Zeitintervall
t_{max}, t_{min}	Maximale und minimale Wandstärke
U_{ES}	Hochspannung bei Electrospinning
u	Verschiebung
u_x, u_y, u_z	Verschiebung (x-, y- und z-Richtung)
u_ρ, u_φ, u_z	Verschiebung (radial, tangential und z-Richtung)
v_x, v_y, v_z	Geschwindigkeit (x-, y- und z-Richtung)
\dot{V}	Volumenstrom
\dot{V}_a	Kammerwasserabflussrate
$\dot{V}_{CFD}, \dot{V}_{Rohr}$	Volumenstrom als Ergebnis der CFD-Analyse bzw. nach Hagen-Poiseuilleschem Gesetz
v_e, v_r	Eintauch- bzw. Rückzugsgeschwindigkeit
\bar{x}_1, \bar{x}_2	Mittelwerte
$Z_{CLSM}(x)$	Oberflächenprofil zur Ermittlung der Oberflächenrauigkeit

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die eingereichte Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt sowie die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich, dass ich ein Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades bisher an keiner wissenschaftlichen Einrichtung beantragt habe. Die eingereichte Dissertation wurde bisher weder im Ausland noch im Inland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Stefan Siewert

Rostock, 01. April 2015

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Tätigkeit am Institut für Biomedizinische Technik der Universität Rostock (IBMT) und am Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V. Rostock-Warnemünde (IIB). Ich bedanke mich bei all denjenigen, die die Entstehung der Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr.-Ing. Klaus-Peter Schmitz (IBMT, IIB) für die Vergabe des Themas, die stetige Förderung und Unterstützung sowie die zahlreichen konstruktiven Gespräche. Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Dr. med. Rudolf Guthoff (IBMT) für die Sensibilisierung auf klinische Aspekte der implantatbasierten Glaukomtherapie.

Ich danke allen Kolleginnen und Kollegen des IBMT und des IIB, die mich bei meiner Forschungstätigkeit begleitet und unterstützt haben. Die kollegiale Zusammenarbeit mit Ingenieuren und Naturwissenschaftlern der Fachgebiete Chemie, Biologie und Physik sowie zahlreiche motivierende Gespräche haben in entscheidender Weise zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr.-Ing. Wolfram Schmidt für die intensive fachliche und persönliche Unterstützung. Weiterhin danke ich den Studierenden, die im Rahmen von Semesterarbeiten und Hilfstätigkeiten zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben. Insbesondere danke ich in diesem Zusammenhang den studentischen Hilfskräften Sylvia Pfensig und Christian Becker.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Boris N. Chichkov und Herrn Dr. rer. nat. Ulf Hinze vom Laser Zentrum Hannover e.V. danke ich für die intensive Zusammenarbeit und die Herstellung von Glaukomstent-Prototypen mittels fs-Laserschneiden.

Herrn Prof. Dr.-Ing. Alfred Leder und den beteiligten Mitarbeitern des Lehrstuhls für Strömungsmechanik der Universität Rostock, insbesondere Dr.-Ing. Daniel Quosdorf, danke ich für die Ermöglichung und Unterstützung der Messungen mittels Micro Particle Image Velocimetry.

Die dargestellten tierexperimentellen Untersuchungen wurden durch die intensive Kooperation mit der Universitätsaugenklinik (UAK), dem Institut für Anatomie (ANAT) sowie dem Institut für Experimentelle Chirurgie (IEC) der Universität Rostock ermöglicht. Entsprechend danke ich den Mitarbeitern dieser Einrichtungen, die zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben, insbesondere Prof. Dr. med. Andreas Wree und Prof. Dr. med. Martin Witt (ANAT) sowie Prof. Dr. rer. nat. Oliver Stachs (UAK). Weiterhin danke ich Dr. med. Reto Allemann und Dr. med. Karen Falke (UAK) für die mikrochirurgische Implantation von Glaukomstents und die intensive Zusammenarbeit. Ich danke auch Frau Martina Schröder (IBMT) und Frau Colette Leyh (UAK) für die Begleitung der tierexperimentellen Untersuchungen.

Herrn Prof. Dr.-Ing. Günther Kundt vom Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung der Universität Rostock danke ich für die Beratung im Hinblick auf die statistische Auswertung der tierexperimentellen Untersuchungen.

Meinen Eltern, meinen Freunden sowie insbesondere meiner Lebensgefährtin Mandy Andres und meinem Sohn Louis C. Andres danke ich für die große Unterstützung, für das entgegengebrachte Verständnis und besonders für die schöne gemeinsame Zeit, die mir stets etwas Abstand von der Arbeit sowie neue Kraft verschaffte.

Thesen zur Dissertation

„Mikrostents zur Glaukomtherapie – Entwicklungsbeiträge zur Biomechanik biofunktionalisierter Drainageimplantate“

1. Zur Behandlung refraktärer Glaukome kommen anstelle der klassischen filtrierenden Glaukomoperation, der Trabekulektomie, weltweit zunehmend Drainageimplantate als primäre chirurgische Therapieform zur Anwendung. Durch die demografische Entwicklung ist bis 2030 eine Anzahl von 900.000 Glaukompatienten in Deutschland zu erwarten. Die Verbesserung etablierter und die Entwicklung innovativer Therapieverfahren weist eine große sozio-ökonomische Bedeutung und ein hohes Potential zur wirtschaftlichen Verwertung auf.
2. Wesentliche Limitationen aktueller, kommerziell verfügbarer Glaukom-Drainage-Implantate (GDI) stellen die postoperative Hypotonie infolge einer unkontrollierten, übermäßigen Kammerwasserdrainage durch das Implantat sowie das langfristige, fibrosebedingte Versagen des künstlichen Drainageweges dar.
3. Ein druckgesteuerter Ventilmechanismus reduziert postoperativ die Gefahr einer Hypotonie, stellt jedoch u.U. mit zunehmender Zeit nach der Implantation einen zusätzlichen Strömungswiderstand dar, der den drucksenkenden Effekt eines GDI mindert.
4. Die lokale, kontrollierte Freisetzung von Pharmaka mit antifibrotischen Eigenschaften aus dem GDI bzw. einer entsprechenden Beschichtung vermindert die fibrotische Abkapselung des Implantates und verbessert damit langfristig die Prognose.
5. Biodegradierbare Materialien stellen einen innovativen Forschungsansatz bei der Entwicklung von GDI mit verbesserten Eigenschaften dar. In diesem Zusammenhang sind vollständig biodegradierbare GDI denkbar, die in der postoperativen Phase eine kontrollierte, ventilgesteuerte Drainage sowie eine Minimierung der Fibrose durch die lokale, kontrollierte Pharmakafreisetzung ermöglichen, wobei langfristige Komplikationen wie z.B. Fremdkörperreaktionen nach Abschluss der Degradation ausbleiben.
6. Neben vollständig biodegradierbaren GDI sind auch biodegradierbare Komponenten eines GDI, wie z.B. ein definierter, temporärer Strömungswiderstand zur Inhibition der postoperativen Hypotonie denkbar.
7. Neben biodegradierbaren Materialien stellen biostabile Polymere wie Silikone oder Polyurethane sowie biostabile Metalle wie Nickel-Titan (NiTi)-Legierungen mögliche Konstruktionswerkstoffe für GDI dar.

8. Die Biokompatibilität von GDI ist von entscheidender Bedeutung für den Therapieerfolg. In diesem Zusammenhang spielen die Oberflächenkompatibilität zum biologischen Zielgewebe und die von der Implantat-Geometrie sowie den mechanischen Kennwerten des Konstruktionswerkstoffes abhängende Strukturkompatibilität eine große Rolle.
9. Die Minimierung der Biegesteifigkeit des GDI-Grundkörpers ist zur Vermeidung von Gewebeschädigungen im Auge unbedingt erforderlich und stellt insbesondere für NiTi-Material mit einem im Vergleich zu den Elastomer-Materialien wie Silikon oder Polyurethan drei Größenordnungen größeren Elastizitätsmodul eine Herausforderung dar.
10. Aussagen bzgl. des zeitlichen Degradationsverhaltens biodegradierbarer Polymermaterialien stellen eine entscheidende Grundlage für deren sicheren Einsatz als Konstruktionswerkstoff für GDI dar. *In vitro* Degradationsstudien bei 37°C ermöglichen eine erste Abschätzung der Degradationszeitraumes *in vivo*.
11. Unter Berücksichtigung der mechanischen Werkstoffeigenschaften und einer Degradationszeit von 8 bis 52 Wochen stellen Poly(4-hydroxybuttersäure) (P(4HB))-basierte Polymerblends einen potentiell geeigneten GDI-Konstruktionswerkstoff dar.
12. Das Tauchverfahren ist zur Herstellung röhrenförmiger Polymerhalbzeuge als Grundlage für die Fertigung biostabiler und biodegradierbarer GDI-Grundkörper geeignet. Durch die Variation von Parametern des Tauchprozesses, wie z.B. der Rückzugsgeschwindigkeit sowie durch die Variation von Tauchlösungsparametern, wie z.B. der dynamischen Viskosität kann Einfluss auf die Halbzeug-Geometrie und -Qualität genommen werden.
13. Durch die fs-Laser-Mikrobearbeitung lässt sich ein druckgesteuerter Ventilmechanismus in Form eines Zungenventils auf der Wandfläche des GDI-Grundkörpers realisieren.
14. Über geometrische Parameter des Zungenventils wie z.B. die Breite, die Dicke und die Länge sowie über den verwendeten Konstruktionswerkstoff kann der Ventil-Öffnungsdruck zielgenau eingestellt werden. Die Finite-Elemente-Analyse stellt eine geeignete Methode zur Ventil-Dimensionierung dar.
15. Über die Form des Zungenventils, d.h. beispielsweise über die Ventil-Breite in Abhängigkeit vom Abstand von der Ventil-Basis, ist eine Beeinflussung dessen strömungsmechanischer Eigenschaften möglich.
16. Eine gekoppelte fluid-/ strukturmekanische Simulation eines GDI-Ventilmechanismus ermöglicht neben Aussagen bzgl. des Ventil-Öffnungsdruckes zusätzlich Aussagen bzgl. der Strömungscharakteristik des Ventils.
17. Als Alternative zu einem druckgesteuerten Ventilmechanismus kann eine biodegradierbare, semipermeable Membran dienen, deren Strömungswiderstand nach der GDI-Implantation für ca. zwei Monate einer Hypotonie entgegenwirkt.

18. Die Degradation der biodegradierbaren, semipermeablen Membran gleicht potentiell den steigenden Strömungswiderstandes der fibrovaskulären Filterkissenwand aus, so dass eine langfristig effektive Senkung des Intraokulardruckes (IOD) möglich wird. Das Electrospinning stellt ein favorables Fertigungsverfahren für eine derartige Membran dar.
19. Experimentelle strömungsmechanische Untersuchungen zur Validierung numerischer Simulationen bzw. zur Charakterisierung hergestellter Prototypen sind unbedingt erforderlich. Der im Rahmen der Arbeit entwickelte Prüfstand ermöglicht in diesem Zusammenhang eine an die *in vivo* Situation angelehnte, experimentelle Untersuchung des Strömungswiderstandes von GDI in Abhängigkeit von der Druckdifferenz sowie ggf. des entsprechenden Ventil-Öffnungs- und -Schließdruckes *in vitro*.
20. Als Methode zur Validierung numerischer Simulationen und experimenteller strömungsmechanischer Untersuchungen ist die Micro Particle Image Velocimetry geeignet.
21. Die Oberflächenrauigkeit und die Oberflächenenergie von GDI beeinflussen in entscheidender Weise die Neigung zur Adhäsion von Fibroblasten am Implantat und damit auch den langfristigen Therapieerfolg. Die im Rahmen der Arbeit entwickelten Implantat-Prototypen weisen eine vergleichbare Oberflächenrauigkeit und Oberflächenenergie im Vergleich zu kommerziellen GDI auf.
22. Durch die Beschichtung von GDI mit Polymer/Pharmakon-Gemischen z.B. im Sprühverfahren kann eine zeitlich begrenzte, diffusionskontrollierte Pharmakafreisetzung realisiert werden. Dabei ist über die Wahl des Polymers eine Beeinflussung der zeitlichen Pharmakonfreisetzung möglich.
23. Eine systematische Untersuchung verschiedener Sterilisationsverfahren zeigt, dass die Sterilisation mittels Ethylenoxid i. Allg. die geringste Beeinflussung der mechanischen Werkstoffeigenschaften und der *in vitro* Pharmakonfreisetzung bewirkt.
24. In der tierexperimentellen Erprobung im Kaninchen erweisen sich die im Rahmen der Arbeit entwickelten und im Labormaßstab hergestellten GDI als sicher und effektiv in Bezug auf die IOD-Senkung. Die entwickelten experimentellen GDI mit Local-Drug-Delivery (LDD)-System zeigen einen dauerhaften und im Vergleich zu GDI ohne LDD-System stärkeren drucksenkenden Effekt.
25. Verwendete Pharmaka wie z.B. das aus der Stenttherapie bekannte Paclitaxel verursachen als eine Nebenwirkung *in vivo* z.B. eine Schädigung der Retina, weshalb zukünftig eine Fokussierung auf spezifisch antifibrotische Pharmaka erfolgen sollte.
26. Die im Rahmen der Arbeit vorgestellten GDI-Konzepte sind potentiell mittels Methoden der mikro- bzw. minimalinvasiven Glaukomchirurgie implantierbar.